Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. A. Bohle

Beitrag zur kaliopenischen Nephropathie

Gewebemessungen am Nierenmark von Ratten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Michael Woernle
aus Stuttgart

1969

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. A. Bohle

Beitrag zur kaliopenischen Nephropathie

Gewebemessungen am Nierenmark von Ratten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Michael Woernle
aus Stuttgart

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. W. Graumann

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Bohle

2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Peiffer

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Eigene Untersuchungen	
Material und Methoden	11
Ergebnisse	16
Diskussion	33
Zusammenfassung	47
Literaturverzeichnis	48

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547603_0117

EINLEITUNG

Die Bezeichnung kaliopenische Nephropathie wurde von CONN und JOHNSON (1956; 12) für die Veränderungen in Bau und Funktion der Niere vorgeschlagen, die durch Kaliummangel hervorgerufen werden.

Eine Störung der Harnkonzentrationsfähigkeit ist besonders kennzeichnend für diese Erkrankung. Sie ist deshalb nicht nur von klinischem Interesse, sondern bietet auch zu Überlegungen hinsichtlich des Mechanismus der Harnkonzentration in der Niere Anlaß. Bei gleichartigen funktionellen Auswirkungen sind allerdings die histologischen Merkmale dieser Schädigung bei der Ratte, dem am häufigsten verwendeten Versuchstier, von den Veränderungen an der menschlichen Niere sehr verschieden.

An menschlichen Nieren wurden solche Veränderungen zuerst bei chronischen Durchfallserkrankungen als "vacuoläre Degeneration der Nierenepithelien" (JAFFÉ und STERNBERG 1919; 35), "clear cell nephrosis", "vacuoläre Nephropatie" oder "hydropische Degeneration" beschrieben.+) PERKINS, PETERSON und RILEY (1950; 67) wiesen erstmals auf den Zusammenhang dieser Nierenbefunde mit einem erniedrigten Kaliumspiegel hin. In der Folge wurden entsprechende Bilder außer bei intestinalem Kaliumverlust infolge chronischer Durchfallserkrankungen oder Laxantienabusus (9, 39, 50, 57, 58, 69, 73, 75) bei Anorexia nervosa (79), Chlorothiazidbehandlung (58), primärem (3, 10, 11, 13, 57, 58, 80) und sekundärem (68) Aldosteronismus, Kalium-Verlustnephritis (18, 20, 68) und anderen Erkrankungen mit renalem K-Verlust (Cystinose, renale tubuläre Acidose, Fanconi-Syndrom) beschrieben (57, 68).

+)(36, 42, 67, 92)

In typischen Fällen sind die Nieren vergrößert (39, 79), die Hauptstückepithelien, in geringerem Ausmaß auch die Epithelien von Mittelstücken, Henle'schen Schleifen und Bowman'schen Kapseln enthalten teils kleinere, teils solitäre große Vacuolen mit wasserklarem, fett- und glykogenfreiem Inhalt. Die Veränderung tritt herdförmig auf. Die Tubuluslichtungen können durch die geschwollenen Epithelzellen eingeengt, an anderen Stellen aber auch erweitert sein. Gelegentlich sind Einzelzellnekrosen, Kernpyknosen und Karyolysen zu sehen. Nach Ausgleich des K-Defizits bildet sich die Vacuolisierung zurück (3, 9-13, 35, 36, 39, 42, 50, 57-59, 67-69, 73, 79, 80, 92).

Die charakteristischen großen solitären Vacuolen sind allerdings wahrscheinlich nur in der Minderzahl der Fälle ausgebildet. Häufiger sollen unspezifische degenerative Veränderungen, Mitochondrienschwellungen und kleine basale Vacuolen vorkommen (3, 57, 59, 69, 75, 76).

MUEHRCKE und Mitarb. (57, 58) fanden oft interstitielle fibrotische und entzündliche Veränderungen und klinisch wie tierexperimentell Hinweise auf eine erhöhte Pyelonephritis-Anfälligkeit.

Elektronenmikroskopische Befunde von BIAVA und Mitarb. (3) deuten darauf hin, daß die Vacuolen in den Tubulusepithelien durch Erweiterung der extracellulären Räume des basalen Labyrinths zustandekommen. MUEHRCKE und ROSEN (58) bestätigten dies für die häufiger vorkommenden, jedoch nicht spezifischen kleinen Vacuolen, während die charakteristischen, wenn auch selteneren, großen Vacuolen nach Ansicht dieser Autoren intracelluläre Gebilde darstellen. An elektronenmikroskopischen Befunden wurden weiterhin Mitochondrienschwellungen, osmiophile Tröpfchen im Cytoplasma der Tubulusepithelien, Basalmembranverdickungen und interstitielle Kollagenfaservermehrung beschrieben (3, 58, 59).

Mit diesen strukturellen Veränderungen gehen Störungen der Nierenfunktion einher (6, 10, 11, 13, 18, 20, 36, 42, 69, 75, 79, 80). Das Harnkonzentrierungsvermögen ist regelmäßig herabgesetzt, es kommt zu Polyurie und Polydipsie. In manchen Fällen wurde eine geringgradige Proteinurie, die Unfähigkeit zur Produktion eines sauren Urins und eine Verringerung der Inulin- und PAH-Clearance festgestellt.

In Tierversuchen, meistens an Ratten, wurden Kaliummangelzustände durch K-arme Diät, zum Teil auch durch zusätzliche Behandlung mit DOCA oder Ionenaustauschern erzeugt. Neben einer meist hochgradigen Hypokaliämie-die Serum-Kaliumwerte waren z.T. um mehr als 50 % erniedrigt - kam es dabei zu einer erheblichen Verminderung des K-Gehaltes des Gesamtkörpers, der Skelettmuskulatur (bis zu 50 %) und der Erythrocyten bei gleichzeitigem Anstieg des Na-Gehaltes (5, 15, 23, 26, 32, 58, 63, 77). Der K-Gehalt der Nieren war hingegen normal (15) oder nur um 10...20 % erniedrigt (23, 70), wobei das Mark stärker als die Rinde betroffen war (93).

Die Versuchstiere wiesen mehr oder weniger ausgeprägte Allgemeinerscheinungen auf wie Wachstumsverlangsamung, Bewegungsarmut, Rauhigkeit des Fells, Kreislaufinsuffizienz, Diarrhoen sowie Lähmungen der Skelettmuskulatur und des Darmes (5, 14, 22, 23, 56, 58, 72, 82, 86).

Die Störung der Nierenfunktion äußerte sich auch bei Ratten am auffälligsten durch Polydipsie, Polyurie und eine Hyposthenurie (5, 22, 33, 53, 63), die bei Wasserentzug (4, 23) und Behandlung mit Vasopressin (26, 32) bestehen blieb. Die Verdünnungsfähigkeit war dabei erhalten (26, 33, 44). Es wurde eine Alkalose des Serums festgestellt (15, 32), die BERLINER und Mitarb. (2) auf eine Störung des Gleichgewichts zwischen K- und H-Ionen im distalen Tubulus zurückführten. Einige Autoren beobachteten

Proteinurie (22, 53), Abnahme der Inulinclearance (33) und Anstieg des Serumharnstoffs (22).

Die Nieren der Versuchstiere waren nach K-Mangel vergrößert (5, 16, 21, 22, 45, 63, 82, 86). Der Wassergehalt des Nierengewebes änderte sich in den meisten Fällen nicht (5, 15, 16, 21, 82).

Die histologischen Nierenveränderungen wurden in der ersten experimentellen Untersuchung (SCHRADER, PRICKETT und SALMON 1937; 72) als "diffuse tubuläre Nephritis" mit Ödem, Vacuolisierung, Ablösung und Kernpyknosen der Tubuluszellen beschrieben. Spätere Autoren sahen zum Teil degenerative Veränderungen oder - entsprechend der kaliopenischen Nephropathie des Menschen - eine Vacuolisierung der Epithelien des proximalen und distalen Konvoluts (21, 22, 81, 86). Zunehmend wurden jedoch die am Nierenmark zu erhebenden Befunde betont (16, 45). SPARGO (82) wies darauf hin, daß sich an den Sammelrohren progressive hyperplastische Vorgänge mit Vermehrung und Vergrößerung der Epithelzellen abspielen und bestätigte das zuerst von LIEBOW et al. (45) beschriebene Auftreten von intracellulären Granula in der Papille. Gleichartige Befunde wurden in späteren Arbeiten regelmäßig erhoben (14, 33, 57-59, 68), in einigen Fällen fand man daneben Epithelschwellungen, degenerative und regenerative Erscheinungen (63, 82) sowie Mitochondrienveränderungen (14) an den Hauptstücken und eine Dilatation der Henle'schen Schleifen und Mittelstücke (63, 68). Elektronenmikroskopisch wurden außer dem Auftreten osmiophiler Granula in den Zellen der Papille (s.u.) Basalmembranverdickungen an den geraden Teilen der Hauptstücke und den Henle'schen Schleifen (49) und eine Mitochondrienvermehrung in den geschwollenen Sammelrohrepithelien (55, 58) beobachtet.

Eine Granulierung der Epithelien in der Papille konnte schon nach dreitägigem K-Mangel festgestellt werden (53, 54, 84), die oben beschriebenen Funktionsstörungen zwischen dem fünften und zehnten Tag (53). Nach zwei bis vier Wochen waren die charakteristischen histologischen Veränderungen voll ausgebildet (58, 63); sie bildeten sich nach erneuter K-Zufuhr zurück (5, 45, 53, 57, 58, 86). Wurde der K-Mangel länger als etwa vier Wochen aufrechterhalten, so traten irreversible Umbauprozesse auf (33, 57, 63), besonders bei alten Tieren (38). Bei Infektionsversuchen ergaben sich Anhaltspunkte für eine erhöhte Pyelonephritis-Anfälligkeit der K-Mangeltiere (57, 97).

OLIVER und Mitarb. (63) machten aufgrund von kombinierten histologischen und Mikrodissektionsuntersuchungen genauere Angaben über die Lokalisation der K-Mangelveränderungen an der Rattenniere: Die beschriebene Schwellung und Vermehrung der Sammelrohrepithelzellen erfolgt im Innenstreifen der äußeren Markzone. Sie betrifft alle Nephren. Rindenwärts nimmt diese Veränderung allmählich ab; in den äusseren Anteilen des Innenstreifens finden sich erweiterte Sammelrohrlichtungen, möglicherweise infolge Verlegung des Lumens durch die Epithelschwellung in den papillennahen Abschnitten. Diese Epithelschwellung hört an der Grenze zur Markinnenzone abrupt auf. In der Papille treten, zur Spitze hin zunehmend und im Nierenbeckenepithel am stärksten ausgebildet, intracelluläre eosinophile Tröpfchen auf. OLIVER und Mitarb. (63) vermuteten eine Verbindung zwischen der Sammelrohrepithelschwellung und dem bei K-Mangel auftretenden renalen Konzentrationsdefekt. Sie gingen indessen nicht näher auf Zusammenhänge zwischen Art und Lokalisation der morphologischen Veränderungen und den funktionellen Störungen ein.

Die Autoren beschrieben eine besonders starke Vergrößerung und Vermehrung der sog. intercalären oder Schaltzellen (v. MÖLLENDORFF, 51)

im Sammelrohrepithel des Innenstreifens. Dies wurde in anderen Arbeiten bestätigt (33, 34, 57, 58, 90).

Die eosinophilen, PAS-positiven Granula, die in den Nierenpapillen kaliumverarmter Ratten auftreten, finden sich außer in den etwas vergrößerten Sammelrohrepithelzellen auch in den Zellen der Henle'schen Schleifen, den Gefäßendothelien, interstitiellen Zellen und im Deckepithel der Papille (53, 57-59, 63, 65, 83, 84). Histochemisch ließen sich in den Granula Kohlenhydrate, Protein, Phospholipide und saure Mucopolysaccharide nachweisen (14, 54, 66, 82).

Zunächst bestand die Vermutung, daß diese Granula veränderte Mitochondrien darstellten (49, 55, 66). Untersuchungen mit farbstoffmarkiertem Protein (52) ergaben, daß die Bildung der Granula in den Sammelrohren möglicherweise mit einer abnormen Eiweißreabsorption in diesem Gebiet bei gestörter Reabsorption im proximalen Tubulus zusammenhängt.
MORRISON und Mitarb. (53, 54, 65) schlossen aus dem Gehalt an saurer Phosphatase (s. auch 14, 46, 58, 90) und ß-Glucoronidase und dem elektronenmikroskopischen Bild der Granula, daß es sich dabei um Lysosomen handelt.
Sie stellen sich elektronenmikroskopisch (53) als osmiophile, bis $5/u$ große, von einer einfachen, z.T. unvollständigen Membran umgebene Körper von unterschiedlicher Form dar, die wiederum aus osmiophilen Körnchen und Bläschen aufgebaut sind. Manchmal enthalten sie Mitochondrien (58). In den interstitiellen Zellen der Papille finden sich diese Körper unabhängig von den dort normalerweise vorkommenden, mehr homogen aufgebauten osmiophilen Granula (58).
Von einigen Autoren (34, 58, 59, 66) wird außer der auffälligen Granulierung der Zellen in der Papille auch eine PAS-positive, osmiophile Granulierung vorwiegend der interstitiellen Zellen in der äuße-

ren Markzone erwähnt. Im Bereich dieser Zellen wurde (66) eine Aktivitätserhöhung der unspezifischen Esterase festgestellt.

Weitere biochemische und enzymhistochemische Untersuchungsergebnisse deuten darauf hin, daß Kaliummangel an der Rattenniere Veränderungen nicht nur des Markes, sondern auch der Rinde verursachen kann (46, 66). Aufgrund von Aktivitätsänderungen verschiedener Enzymgruppen wurde eine Steigerung der Proteolyse und der Gluconeogenese (60), eine Störung der Zellatmung und der oxydativen Phosphorylierung (66) und eine Beeinflussung des Adenylsäuresystems und der Membranen-ATPase mit daraus resultierender Störung der "Natriumpumpe" (43) vermutet. In den proliferierenden Sammelrohrabschnitten kommt es zu einem Anstieg der LDH-Aktivität (56, 59), was für eine Zunahme anaerober Stoffwechselprozesse spricht. Eine erhöhte Aktivität der ATPase in der äußeren Membran der Sammelrohrzellen (90) wurde im Sinne einer kompensatorischen Steigerung von Transportmechanismen gedeutet.

Als Ursache des renalen Konzentrationsdefektes bei Kaliummangel stellten MANITIUS und Mitarb. (48) eine Störung des Gegenstrommechanismus durch herabgesetzte Natriumkonzentration in der Papille zur Diskussion. Sie vermuteten aufgrund der histologischen Befunde, daß die Na-Reabsorption aus den Sammelrohren, wie sie von HILGER et al. (31) nachgewiesen wurde, bei K-Mangel behindert sei und diskutierten außerdem eine Änderung der Markdurchblutung und eine Verminderung der Na-Reabsorption aus den Henle'schen Schleifen als Ursachen der verringerten Na-Konzentration in der Papille. Sie erwähnten daneben die Möglichkeit, daß eine verminderte Permeabilität der Sammelrohrwände für Wasser die Harnkonzentration beeinträchtigen könne. Letzteres wurde auch von GIEBISCH und LOZANO (24) und von HOLLIDAY et al. (33) angenommen.

WILSON und KISSANE (93) und SPARGO und PENKSA (83) fanden bei K-Mangel ebenfalls eine verminderte Na-Konzentration in der Papille.

McDONALD et al. (49) beschrieben an Rattennieren bei K-Mangel als Frühveränderung eine elektronenmikroskopisch erkennbare Basalmembranverdickung im Bereich der Henle'schen Schleifen und schlossen daraus auf eine Störung der Wasser- und Elektrolytbewegungen in diesem Gebiet. MUEHRCKE und ROSEN (58) sahen diesen Befund indessen als unspezifisch an.

EIGLER und Mitarb. (19) fanden, daß bei Ratten im Konzentrationsversuch auch bei K-Mangel die Na-Konzentration im Nierenmark zur Papillenspitze hin stetig ansteigt, daß der Anstieg jedoch wesentlich flacher ist als bei Normaltieren. Im Verdünnungsversuch ergibt sich bei normalen Ratten ein anderes Bild: Die Na-Konzentration steigt hier bis zur Grenze der Markinnenzone an, während in der Papille überall praktisch die gleiche Na-Konzentration herrscht. Die Autoren deuten den renalen Konzentrationsdefekt bei K-Mangel als Folge der verminderten Na-Ansammlung in der Papille, als deren Ursachen sie eine Störung der "Natriumpumpe" im aufsteigenden Teil der Henle'schen Schleifen bzw. ein erhöhtes Flüssigkeitsangebot durch verminderte Wasserreabsorption im distalen Tubulus oder eine verminderte Na-Reabsorption aus den Sammelrohren diskutieren.

Mikropunktionsuntersuchungen von GOTTSCHALK et al. (26, 37) ergaben, daß die Osmolalität der Tubulusflüssigkeit in Haupt- und Mittelstücken auch bei K-Mangel den normalen Verhältnissen entspricht, d.h. daß die Flüssigkeit im proximalen Tubulus plasmaisoton, im Anfangsteil des distalen Tubulus hypoton und am Ende des distalen Tubulus wieder isoton ist, entsprechend den Befunden von WIRZ (1956; 95)

an normalen Tieren. An Hamstern stellten die Autoren fest, daß die Flüssigkeit in den Sammelrohren der Papille mit dem Inhalt der benachbarten Henle'schen Schleifen und Vasa recta auch bei K-Mangel im osmotischen Gleichgewicht steht, entsprechend den normalen Verhältnissen in der Papille, wie sie von WIRZ, HARGITAY und KUHN 1951 (96) und WIRZ 1953 (94) beschrieben wurden. Aus den erwähnten Befunden schlossen GOTTSCHALK und Mitarb., daß die Ursache für die Herabsetzung der Konzentrationsfähigkeit bei K-Mangel nicht Undurchlässigkeit der Sammelrohrwände für Wasser, sondern eine verminderte Ansammlung osmotisch wirksamer Substanzen in der Papille sei. Da in den aufsteigenden Henle'schen Schleifen der normale Konzentrationsgradient besteht - die Tubulusflüssigkeit ist im Anfangsteil der distalen Tubuli contorti hypoton - ist diese verminderte Ansammlung nach Ansicht der Autoren nicht auf eine Störung des Transports osmotisch wirksamer Substanzen durch das Epithel der aufsteigenden Henle'schen Schleifen, sondern auf ein vermindertes Angebot dieser Substanzen an das Nierenmark zurückzuführen.

BUCKALEW und Mitarb. (7) stellten andererseits fest, daß auch während Kochsalzdiurese, d.h. bei hohem Na-Angebot an das Nierenmark, die Rückresorption von freiem Wasser bei K-verarmten Ratten geringer war als bei Kontrollen. Sie nahmen wiederum einen verminderten Na-Transport in den Henle'schen Schleifen als Ursache dieser Störung an.

Die Verringerung des Zustroms von Tubulusflüssigkeit und damit von Natrium in die aufsteigenden Henle'schen Schleifen, die nach JONES, MYLLE und GOTTSCHALK (37) für die verminderte Osmolalität in der Papille bei K-Mangel verantwortlich ist, kann nach SCHWARTZ und RELMAN (76) durch Verkleinerung der glomerulären Filtrationsrate oder vermehrte Reabsorption im proximalen Tubulus verursacht werden.

Die experimentellen Befunde sind hier allerdings widersprüchlich (1, 7, 33, 47).
Hinsichtlich der Vorstellungen zur Pathogenese der anderen Nierenfunktionsstörungen bei K-Mangel verweisen wir auf die Übersichtsarbeiten von SCHWARTZ und RELMAN (76) und HERMS (29).

Im Rahmen der Versuchsreihe, aus der auch diese Arbeit stammt, wandte HÖRGER (34) erstmals histometrische Methoden an, um quantitative Aussagen über die Veränderungen machen zu können, die durch Kaliummangel an den Sammelrohren von Rattennieren verursacht werden. Sie fand nach dreimonatigem K-Mangel eine sehr erhebliche Vergrößerung des Zell- und Kernvolumens der Sammelrohre im Innenstreifen der äußeren Markzone und eine Vermehrung der intercalären Zellen.

In der vorliegenden Arbeit werden nun die Veränderungen am Nierenmark von Ratten nach dreiwöchigem K-Mangel untersucht. Dieser Zeitpunkt wurde gewählt, weil hier alle spezifischen histologischen Merkmale vorhanden, unspezifische Spätveränderungen jedoch noch nicht ausgebildet sind (63).
Durch vergleichende histometrische und histotopographische Untersuchungen soll versucht werden zu klären, ob und wie weit Beziehungen zwischen morphologischem Substrat und funktionellen Störungen bei akutem tierexperimentellem K-Mangel bestehen.
Es kommt eine gegenüber HÖRGER modifizierte histometrische Methodik zur Anwendung, die es ermöglichen soll, Aussagen nicht nur über die Zellgrößen, sondern auch über das Volumenverhältnis der verschiedenen Gewebselemente im Innenstreifen der äußeren Markzone zu machen. Die intercalären Zellen werden für die Zählung und Messung mit Hilfe einer Silberimprägnationsmethode elektiv dargestellt.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

MATERIAL und METHODEN

10 weibliche, 160 bis 190 g schwere Wistar-Ratten erhielten für die Dauer von drei Wochen eine kaliumarme Diät (Hersteller: Fa. Altrogge, Lage/Lippe) mit einem flammenphotometrisch bestimmten K-Gehalt (Methode bei BURCK, 8) von 0,32 g/kg Trockengewicht. 10 Kontrolltiere erhielten ein Futter gleicher Zusammensetzung mit Zusatz von 10 g/kg K_2HPO_4. Die Tiere wurden in Einzelkäfigen auf Drahtrosten gehalten. Flüssigkeit verabreichten wir in Form von entmineralisiertem Wasser in Saugflaschen ad libitum. Der Wasserverbrauch wurde gemessen. Das Gewicht der Tiere kontrollierten wir während der Versuchszeit mehrmals.

Nach 21 bis 22 Tagen wurde in Äthernarkose die Bauchhöhle der Tiere eröffnet, die linke Niere nach Abklemmen des Gefäßstiels entnommen, in der Ebene der Papillenspitze quer halbiert und die eine Hälfte zur Fixierung sofort in vierprozentige, gepufferte Formalinlösung(p_H 7,0) gebracht. Der Rest wurde teils für die Silberimprägnation nach DA FANO, teils für elektronenmikroskopische Ultradünnschnitte verwendet. Anschließend entnahmen wir mit einer Kunststoff-Einmalspritze und einer starken Kanüle etwa 3 ml Blut für die Elektrolytbestimmungen aus der unteren Hohlvene. Die Blutprobe wurde sofort zentrifugiert, das Serum mit Merck-Titrisol-Verdünnungslösung für die Flammenphotometrie im Verhältnis 1:20 verdünnt und anschließend tiefgekühlt. Zu einem späteren Zeitpunkt erfolgte die Messung des K- und Na-Gehalts mit dem Zeiß-Flammenphotometer.
Die rechte Niere wurde nach Entnahme und Reinigung von anhängendem Fettgewebe auf einer Mettler-Analysenwaage gewogen, die Rinde vom Mark getrennt, beide Anteile auf zuvor gewogene Blättchen aus Aluminium folie gebracht, erneut gewogen und anschließend zur Bestimmung des Wassergehalts bei 105° C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Für die histometrischen Untersuchungen kamen PAS-gefärbte Paraffinschnitte zur Verwendung, die Zählung und Messung der intercalären Zellen nahmen wir an Paraffinschnitten von Gewebeblöcken vor, die nach DA FANO (Methode bei ROMEIS, 71) mit Silber imprägniert worden waren. In beiden Fällen erfolgte eine Kernfärbung mit Hämalaun.

Die hyperplastischen Vorgänge an den Sammelrohren beschränken sich nach den Angaben von OLIVER et al. (63) und nach eigener Feststellung auf den Innenstreifen der äußeren Markzone. Hier führten wir deshalb die Messungen durch.

Der Innenstreifen ist an der Rattenniere gut abzugrenzen (s. auch Schema S. 41). Seine Grenze zum Außenstreifen hin ist durch die hier endenden geraden Teile der Hauptstücke definiert, die an ihrem PAS-positiven Bürstensaum leicht zu erkennen sind. Das Parenchym des Innenstreifens setzt sich aus geraden Teilen der Mittelstücke (dicke Teile der aufsteigenden Henle'schen Schleifen), Sammelrohren und Verbindungsstücken (dünne Teile der absteigenden Henle'schen Schleifen) zusammen. Die beiden erstgenannten Elemente lassen sich durch die Stäbchenstruktur des Cytoplasmas der Mittelstücke und die deutlichen Zellgrenzen der Sammelrohrepithelien gut voneinander unterscheiden. Die Grenze zur Markinnenzone ist durch den Beginn der Mittelstücke gegeben. In der Innenzone findet man also nur noch Sammelrohre und Verbindungsstücke (dünne Henle'sche Schleifen). Schwierig ist allerdings die Unterscheidung zwischen Henle'schen Schleifen und Vasa recta.

Zur Bestimmung des mittleren Kernvolumens wurden bei jedem Tier 100 Mittelstück- und 100 Sammelrohrkerne aus dem Innenstreifen der äußeren Markzone gemessen. Die Messungen führten wir mit Hilfe eines ABBE'schen Zeichengerätes der Fa. Zeiß und eines schrägen Zeichenpultes durch.
Die Vergrößerung wurde bei Verwendung eines Ölimmersionsobjektives 100x und eines Okulars 12x durch Verschieben des Zeichenpultes auf 1600x eingestellt (Kontrolle mit dem Objektmikrometer).

Da das Zeichnen und spätere Ausmessen der Zellkerne mit zusätzlichen Fehlermöglichkeiten belastet und außerdem umständlich ist, wandten wir folgendes Verfahren an:
Der größte und der kleinste Durchmesser der einzelnen Kerne wurde auf der Zeichenfläche mit einem Stechzirkel mit Feineinstellschraube (Spitzen wegen des besseren Kontrastes geschwärzt) direkt von dem subjektiven Bild abgegriffen und auf einen sog. Transversalmaßstab für den Verkleinerungsmaßstab 1:2500 übertragen. Ein kleiner Teilstrich dieses Maßstabes entspricht bei 1600-facher Vergrößerung 1,25 µ. Diese Strecke sahen wir, da sie bereits an der Grenze des mikroskopischen Auflösungsvermögens liegt, als ausreichende Unterteilung an.

Der Hauptschnitt durch den zu messenden Kern wurde jeweils durch Verstellen der Schärfenebene mit der Mikrometerschraube aufgesucht: Der Durchmesser des Kernbildes muß, vom Hauptschnitt ausgehend, nach beiden Seiten kleiner werden. Auf diese Weise lassen sich auch Kernsatelliten ausscheiden, die im übrigen auch an der geringeren Chromatindichte (HENNIG; 28) und der Unschärfe der Kernmembran (WILFLINGSEDER; 91) zu erkennen sind.

Das Volumen der einzelnen Kerne (V_i) berechneten wir als Volumen einer Kugel, deren Radius dem Mittelwert der beiden Halbachsen (a, b) des Kernschnittes entspricht:

$$V_i = 4/3\pi \left(\frac{a+b}{2}\right)^3$$

Aus den je 100 gemessenen Mittelstück- und Sammelrohr-Kernvolumina jedes Tieres errechneten wir das arithmetische Mittel.

Nach HENNIG und WILFLINGSEDER sollten nach der oben angeführten Formel nur Kerne berechnet werden, deren Achsendifferenz nicht größer als etwa 10 % ist. Von den Mittelstück- und Sammelrohrkernen haben im mikroskopischen Bild jedoch nur sehr wenige diese einer Kreisscheibe angenäherte Form. Wegen der Gefahr einer unzulässigen Auslese erschien es als unzweckmäßig, diese Kerne für die Volumenbestimmung auszuwählen (Querschnitte durch elliptische Kerne würden zu kleine, Flachschnitte durch linsenförmige Kerne zu große Volumenwerte ergeben). Deshalb wurden auch stärker elliptische Kernschnitte gemessen.

Zunächst hatten wir versucht, nachzuweisen, daß Sammelrohr- und Mittelstückkerne linsenförmige Rotationsellipsoide darstellen. Diese Vermutung ergab sich daraus, daß die Kerne auf Längs- wie auf Querschnitten durch die Harnkanälchen meist als elliptische Flächen erscheinen, deren kleine Achse senkrecht zur Längsachse des Tubulus steht, und daß die Kerne auf Flachschnitten durch das Tubulusepithel häufig als angenäherte Kreisscheiben ungefähr vom Durchmesser der großen Ellipsenachsen erscheinen. Da jedoch in mehreren untersuchten Nieren die Mittelwerte der großen Kernachsen aus längsgeschnittenen von denen aus quergeschnittenen Tubuli stark signifikant unterschieden, muß angenommen werden, daß es sich bei diesen Kernen nicht um Rotationskörper, sondern um Körper mit drei unterschiedlich langen Achsen oder von unregelmäßiger Form handelt.

In die Berechnung der Kernvolumina nach der oben angegebenen Kugelformel geht daher ein unvermeidlicher Fehler ein, von dem jedoch angenommen werden kann, daß er in allen Fällen etwa gleich groß ist. Eine Verfälschung der Kernvolumenwerte in der Größenordnung, die hier in Frage kommt, ist im übrigen nicht von allzu großer Bedeutung, da der Volumenabfall schon bei der Bearbeitung des Gewebes je nach Material, Fixierflüssigkeit und Einbettung 30 bis 55 % beträgt (81).

Die Bestimmung der Volumenverhältnisse der verschiedenen Bestandteile im Innenstreifen der äußeren Markzone erfolgte mit Hilfe des von HENNIG (28) entwickelten, auf dem DELESSE'schen Prinzip beruhenden Oberflächenintegrationsverfahrens. Hierbei wird der Volumenanteil der einzelnen Bestandteile eines inhomogenen Körpers stichprobenartig durch Zählung der Treffer ermittelt, die bei der makroskopischen

Durchmusterung eines Anschliffs oder histologischen Schnittes mit Hilfe eines mit einem Punktnetz versehenen Okulars auf jeden dieser Bestandteile fallen.

Zur Verwendung kam das Zeiß-Integrationsokular I mit 25 Punkten. Der Innenstreifen wurde mit 80 Einstellungen (2000 Punkte) möglichst gleichmäßig überstrichen, die Treffer wurden differenziert in Mittelstücke (aufgegliedert in Kern, Plasma und Lumen), Sammelrohre (ebenso aufgegliedert) und Rest (nicht aufgegliedert; es fallen hierunter die dünnen Teile der Henle'schen Schleifen, Gefäße und interstitielles Bindegewebe). Die Zählung an den Sammelrohren erweiterten wir zur Vergrößerung der Genauigkeit auf 500 Punkte.

Bei der Messung der Kern-Volumenanteile mußte beachtet werden, daß bei Messungen mit dem Integrationsokular an Schnitten endlicher Dicke ein Fehler auftritt, der umso größer ist, je größer die Schnittdicke im Verhältnis zum Durchmesser der zu messenden Partikel ist. Wir verwendeten deshalb für diese Messungen möglichst dünne Schnitte und korrigierten die gemessenen Kern-Volumenanteile (V^+) nach einer von HENNIG angegebenen Formel:

$$V = \frac{V^+}{1 + \frac{3}{2} \cdot \frac{h}{d}}$$

Dabei ist V^+ der gemessene, V der tatsächliche Volumenanteil der Kerne, h die Schnittdicke und d der mittlere Kerndurchmesser.

Ursache dieses Fehlers ist, daß wegen der Dicke der Schnitte Punkte auf die Kerne projiziert werden, die in Wirklichkeit in das umgebende Cytoplasma fallen. Die durch die Korrektur wegfallenden Kernpunktzahlen wurden deshalb dem Plasmaanteil zugeschlagen.
Die Schnittdicke maßen wir mit dem Mikroskop bei kleinstmöglicher Schärfentiefe (Ölimmersion 100 x) durch Einstellen auf die oberste, dann auf die unterste Schärfenebene des Präparats und Ablesung an der Teilung der Mikrometerschraube (jeweils Mittel aus 10 Messungen). Der mittlere Kerndurchmesser wurde als Kugeldurchmesser aus dem mittleren Kernvolumen berechnet.

An Präparaten von je sechs Kontroll- und K-Mangeltieren bestimmten wir den zahlenmäßigen Anteil und den Volumenanteil der nach der Angabe von v. MÖLLENDORFF (51) mit der Silberimprägnationsmethode nach DA FANO elektiv dargestellten intercalären Zellen am Zellbestand der Sammelrohre des Innenstreifens. Zu diesem Zweck zählten wir in jedem Präparat 600 Sammelrohrepithelzellen und mit dem Integrationsokular 300 auf das Sammelrohrepithel fallende Punkte. Bei der Zellzählung berücksichtigten wir nur Zellen, deren Kern im Schnitt getroffen war.

Aus den Einzelergebnissen der Kontroll- und der Versuchsgruppe berechneten wir Mittelwerte, Varianzen, Standardabweichungen und die mittleren Fehler der Mittelwerte. Die Mittelwertvergleiche unabhängiger Stichproben führten wir mit Hilfe des t-Tests, des Welch-Tests oder des Mann-Whitney-Tests durch. Dabei wählten wir als Signifikanzniveau durchweg $2\alpha = 0,05$.

Für die Beratung bei der statistischen Auswertung der Versuchsergebnisse sei auch an dieser Stelle Frau Professor Dr. Geppert und Herrn Dr. Rietsch (Institut für medizinische Biometrie der Universität Tübingen) herzlich gedankt.

ERGEBNISSE

Das Verhalten der Tiere während des K-Mangelversuches war unauffällig. Diarrhoen oder Lähmungserscheinungen wurden nicht beobachtet. Bei Kontroll- und Versuchstieren nahm das Körpergewicht leicht und in beiden Gruppen gleichmäßig zu (Kontrollen 10,3 g, Mangeltiere 9,7 g während der Versuchsdauer). Die mittleren Körpergewichte der beiden Gruppen unterschieden sich bei Versuchsende nicht signifikant.

Die täglichen Trinkmengen waren in der Zeit vor Versuchsbeginn und in der ersten Versuchswoche in beiden Gruppen gleich. In der zweiten Versuchswoche lagen die Trinkmengen bei den K-Mangeltieren signifikant höher als bei den Kontrollen, während der Unterschied in der dritten Woche statistisch wieder nicht zu sichern war.

Die Kaliumwerte im Serum waren bei den Mangeltieren gegenüber den Kontrollen sehr deutlich erniedrigt (2,45 mval/l gegenüber 3,45 mval/l als Mittelwerte), bei den Natriumwerten ergab sich kein Unterschied (Kontrollen 137,2 mval/l, K-Mangeltiere 135,9 mval/l).

Die rechte Niere wog bei den Kontrollen im Mittel 0,61 g, bei den Mangeltieren 0,72 g; der Unterschied ist hoch signifikant.

Der Wassergehalt der Nierenrinde und des Markes war bei Kontrollen und Mangeltieren gleich (Mittelwerte: Rinde 72,54 % bzw. 72,44 %; Mark 78,35 % bzw. 78,58 %).

Tabelle 1 enthält Einzelergebnisse sowie Mittelwerte und Standardabweichungen dieser Untersuchungen und die Ergebnisse der Testungen.

Zu Tabelle 1 :

In den Spalten sind aufgeführt (von links):

Laufende Nr. des Tieres; Gewicht des Tieres bei Versuchsende; Trinkmengen in ml pro die in der Vorperiode, der ersten, zweiten und dritten Versuchswoche; Serum-Kalium- und Natriumwerte in mval/l; Gewicht der rechten Niere in g; Wassergehalt der Rinde und des Markes in %.

In der oberen Hälfte der Tabelle die Kontrolltiere, in der unteren Hälfte die K-Mangeltiere. Unter den Einzelwerten jeder Gruppe Mittelwert $\bar{x}$, Varianz s^2, Standardabweichung s und mittlerer Fehler des Mittelwerts $s_{\bar{x}}$.

Am Fuß der Tabelle die Ergebnisse der Mittelwertvergleiche unabhängiger Stichproben mit dem t-Test bzw. Welch-Test.

Nr.	Gew. (g)	Trinkmenge (ml/d) Vor	1.W	2.W	3.W	Serum K (mval/l	Na	Re.Niere (g)	Wassergeh. R (%)	M
151	174	10	7	13	8,5	3,45	137	0,601	72,54	79,07
152	177	12,5	18,5	20	23	3,23	143	0,563	72,19	76,71
153	190	15	17	23	26	3,74	141	0,640	71,95	78,94
154	196	20	14,5	15,5	17	3,87	139	o,561	71,86	76,58
163	199	22,5	13	14,5	18,5	3,08	134	0,684	73,33	79,27
165	200	22,5	13	11,5	10	3,31	137	0,707	72,83	79,27
197	163	13,5	21	14	12,5	3,45	135	0,567	73,09	78,59
198	179	16,5	22,5	20	20	3,75	133	0,611	73,12	79,39
199	179	18,5	16	10	10	3,54	140	0,533	72,35	77,40
200	175	10	18,5	17,5	18,5	3,05	133	0,628	72,16	78,28
$\bar{x}$	183,2	16,1	16,1	15,9	16,4	3,447	137,2	0,610	72,54	78,35
s^2	152,8	22,0	20,2	17,2	35,3	0,080	12,2	0,003	0 ,273	1,159
s	12,4	4,7	4,5	4,1	5,9	0,283	3,5	0,056	0,523	1,076
$s_{\bar{x}}$	3,91	1,42	1,42	1,31	1,88	0,090	1,10	0,018	0,165	0,340
156	170	15	17	34	30	2,42	145	0,731	73,91	81,04
157	180	10	14,5	15,5	14,5	2,33	134	0,707	72,83	77,81
158	185	15	23	26	24	2,76	143	0,762	72,40	79,86
159	182	11,5	15,5	17	17	2,32	138	0,675	71,17	79,00
160	176	16,5	21,5	23	24	2,59	137	0,635	71,67	76,16
166	191	16,5	15,5	15,5	19	2,24	136	0,742	72,20	77,25
168	179	16,5	17	21,5	21	2,18	128	0,651	71,85	77,38
169	188	13,5	18,5	23	22,5	2,40	133	0,717	72,19	78,92
170	195	16,5	20	26	25	2,57	133	0,835	73,64	80,47
191	183	10	13	14,5	14	2,69	132	0,723	72,58	77,93
$\bar{x}$	182,9	14,1	17,6	21,6	21,1	2,450	135,9	0,718	72,44	78,58
s^2	53,4	7,3	10,1	38,0	25,4	0,038	26,3	0,003	0,716	2,404
s	7,3	2,7	3,2	6,2	5,0	0,194	5,1	0,057	0,846	1,550
$s_{\bar{x}}$	2,31	0,85	1,01	1,95	1,59	0,061	1,62	0,018	0,268	0,490
Die Mittelwerte unterscheiden sich:		nicht signifikant	nicht signifikant	nicht signifikant	signifikant	nicht signifikant	signifikant	nicht signifikant	signifikant	nicht signifikant	nicht signifikant

Tabelle 1

Bei der orientierenden mikroskopischen Untersuchung der Nieren war an der Rinde kein Unterschied zwischen K-Mangel und Kontrolltieren festzustellen. Glomeruli, Tubuli, Gefäße und interstitielles Gewebe erschienen normal. In beiden Gruppen enthielten die Hauptstückepithelien unregelmäßig verteilte PAS-positive Granula und einzelne basale Vacuolen.

Im Außenstreifen der äußeren Markzone waren an der Grenze zum Innenstreifen bei den K-Mangeltieren die Sammelrohrepithelien schon leicht geschwollen.

Der Innenstreifen der äußeren Markzone war nach K-Mangel breiter als bei Kontrollen. Die Sammelrohre, deren Epithelzellen stark geschwollen waren, erschienen vergrößert. Die lumenwärtige Begrenzung des Sammelrohrepithels war unregelmäßig. Häufig lagen Cytoplasmaschollen frei im Lumen. Zum Teil handelte es sich dabei wohl um Anschnitte stark vorspringender Zellen (Abb. 2).

Die Zellkerne der Sammelrohrepithelien erschienen bei stärker ausgeprägten Kerngrößenunterschieden größer als bei den Kontrolltieren. Vereinzelt fanden sich Mitosen (Abb. 3), doppelkernige Zellen und Kernpyknosen.

Diese Veränderungen, die alle Sammelrohre betrafen, erreichten an der Grenze zur Markinnenzone ihr Maximum. In der Innenzone hatten die Sammelrohrepithelien schon nach einer kurzen Strecke wieder ihre normale Form. An der Grenze zum Außenstreifen, wo die Zellschwellung weniger ausgeprägt war, erschienen die Sammelrohrlichtungen z.T. erweitert.

An den Mittelstücken des Innenstreifens waren keine Besonderheiten zu erkennen. In einigen Fällen hatte man den Eindruck einer leichten Epithelschwellung in den Überleitungsstücken.

Im papillennahen Anteil des Innenstreifens entlang der Grenze zur Innenzone fand sich eine auffällige, grobschollige PAS-positive Granulierung der interstitiellen Zellen. Das Interstitium erschien hierdurch verbreitert (Abb. 4). Feine Granula waren in geringerem Ausmaß auch in benachbarten Gefäßendothelzellen zu erkennen.

Die Papillenbasis war unauffällig. Vom mittleren Teil der Papille an fand sich, zur Spitze hin zunehmend, eine grobschollige, PAS-positive Granulierung im Cytoplasma der Sammelrohrepithelien und weniger auffällig auch in Überleitungsstücken, Kapillarendothelien, in den leitersprossenartig angeordneten interstitiellen Zellen und im Deckepithel der Papille (Abb. 5, 6).

Zur Lokalisation der beschriebenen Veränderungen s. auch Schema S. 42.

Die intercalären Zellen der Sammelrohre (v. MÖLLENDORFF, 51) sind in normalen Nieren bei Anwendung der üblichen Färbemethoden häufig nicht eindeutig von den übrigen, "hellen" Sammelrohrzellen zu unterscheiden. Nur relativ wenige Sammelrohrepithelzellen sind durch ihr dunkleres Cytoplasma, ihre Größe und Form (häufig etwas stärker in das Lumen vorspringend als die übrigen Zellen) deutlich als intercaläre Zellen gekennzeichnet. Nach Kaliummangel heben sich die intercalären Zellen viel deutlicher von den "hellen" Sammelrohrzellen ab: Sie sind meist schmal, springen zungenartig in das Lumen vor, die seitlichen Zellgrenzen sind konkav, das Cytoplasma ist dunkel; die Zellen sehen aus, als würden sie von den geschwollenen übrigen Sammelrohrzellen zusammengedrückt (Abb. 2).

Um für eine quantitative Untersuchung diese Unsicherheit bei der Einordnung zu beseitigen, wurde eine elektive Darstellung (v. MÖLLENDORFF) der intercalären Zellen mittels Silberimprägnation nach DA FANO durchgeführt. Die Mittelstückepithelien werden dabei mäßig

stark rotbraun dargestellt; in den Sammelrohren finden sich zwischen Zellen mit nicht oder nur ganz leicht angefärbtem Cytoplasma andere, deren Cytoplasma tief dunkelbraun ist (Abb. 7). Man hat an manchen Stellen den Eindruck, daß jeweils auf eine helle Zelle eine dunkle folgt, meistens sind jedoch die dunklen Zellen in der Minderzahl. Die stark imprägnierten Zellen sind meist deutlich größer als die hellen Zellen. Sie wölben sich in das Lumen der Sammelrohre vor und setzen sich stellenweise in Ausläufern an der Basis der hellen Zellen fort.

Vereinzelt finden sich auch bei Silberimprägnation Zwischenformen, die nicht sicher einzuordnen sind.

Bei K-Mangel lassen sich an den silberimprägnierten Zellen dieselben charakteristischen Formveränderungen feststellen wie sie die interkalären Zellen bei anderen Färbungen (s. o.) aufweisen (Abb. 8).

Besonders auffällig ist, daß in den silberimprägnierten Präparaten entgegen früheren Befunden an anders gefärbtem Material (33, 34, 57, 58, 63, 90) die Zahl der "dunklen" Sammelrohrepithelzellen bei Normaltieren nicht geringer zu sein scheint als nach K-Mangel.

Zur Lokalisation der "dunklen" Zellen ist an Präparaten nach DA FANO festzustellen, daß sie schon in den rindennahen Sammelrohren relativ häufig auftreten, daß ihre Zahl dann nach innen zunimmt und im papillennahen Abschnitt des Innenstreifens und dem angrenzenden Bereich der Innenzone ein Maximum erreicht. In der Innenzone werden sie dann allmählich wieder seltener, um im mittleren Abschnitt der Papille ganz zu verschwinden.

Zu den Abbildungen

Abb. 1: Zum Vergleich normales Sammelrohr aus dem Innenstreifen. Kontrolltier Nr. 165.

Abb. 2: Sammelrohr aus dem Innenstreifen bei K-Mangel. Nr. 170. Zell- und Kernvergrößerung. Deutlich erkennbare intercaläre Zellen, eine davon mit pyknotischem Kern.

Abb. 3: K-Mangeltier Nr. 159. Sammelrohr des Innenstreifens mit Mitose.

Abb. 4: Granulierte interstitielle Zellen aus dem Innenstreifen bei K-Mangel. Nr. 156.

Abb. 5: Granulierte Sammelrohrzellen in der Papille. Nr. 156.

Abb. 6: Granulierung der Sammelrohrzellen und (weniger deutlich erkennbar) der leitersprossenartigen interstitiellen Zellen der Papille. K-Mangeltier Nr. 191.

Abb. 1 - 6: PAS-Hämalaun. Ölimmersionsobjektiv 100 x. Endvergrößerung 1010x. Abb. 4 bis 6 mit Grünfilter.

Abb. 7: Sammelrohr des Innenstreifens. Kontrolltier Nr. 153. "Dunkle" Zellen z. T. alternierend mit den kleineren hellen Zellen.

Abb. 8: Sammelrohr des Innenstreifens bei K-Mangel. Nr. 168. "Dunkle" Zellen springen ins Lumen vor.

Abb. 7 u. 8: Kobaltnitrat-Silbermethode nach DA FANO. Hämalaun. Objektiv 63 x. Endvergrößerung 636 x.

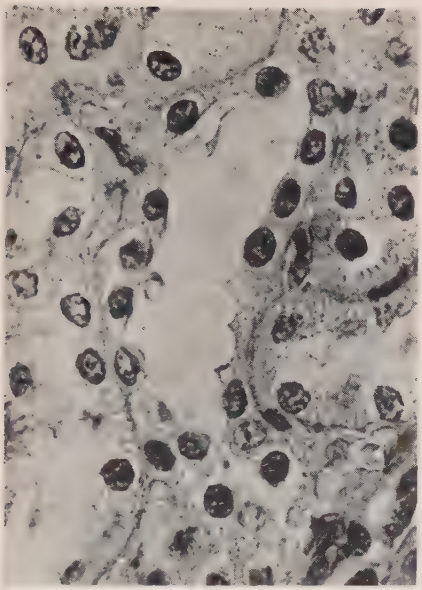


Abb. 1

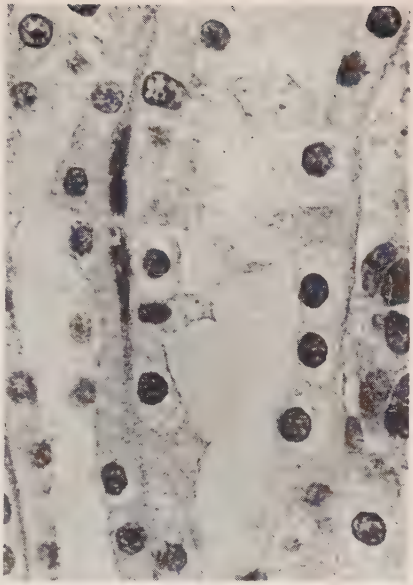


Abb. 2

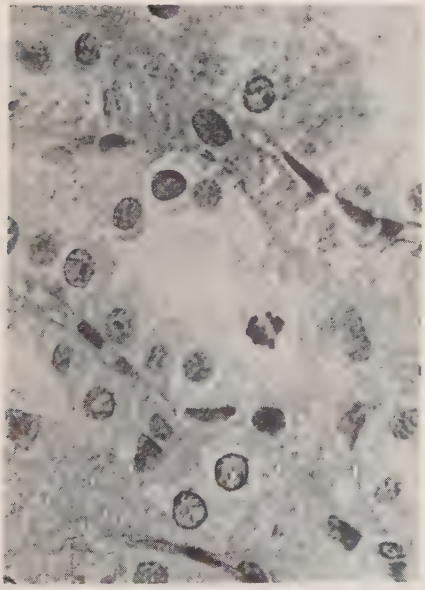


Abb. 3

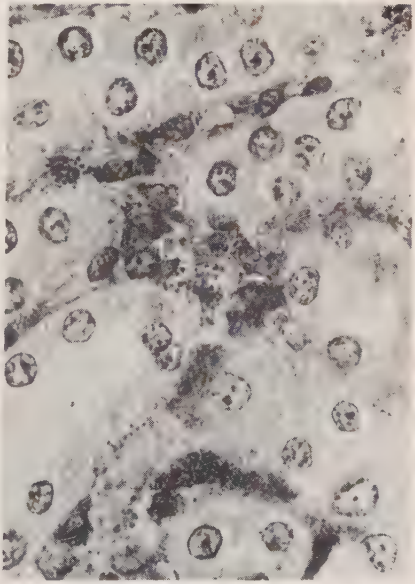


Abb. 4

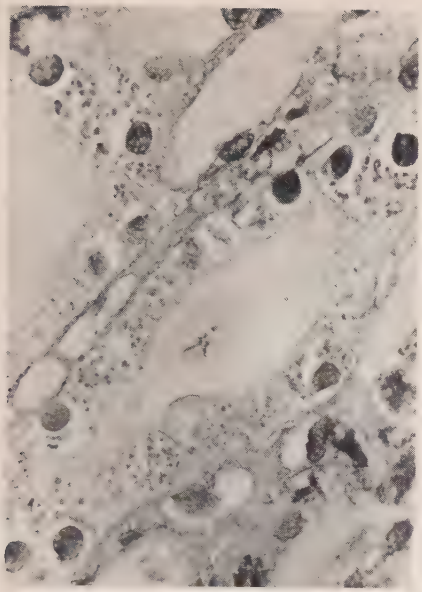


Abb. 5

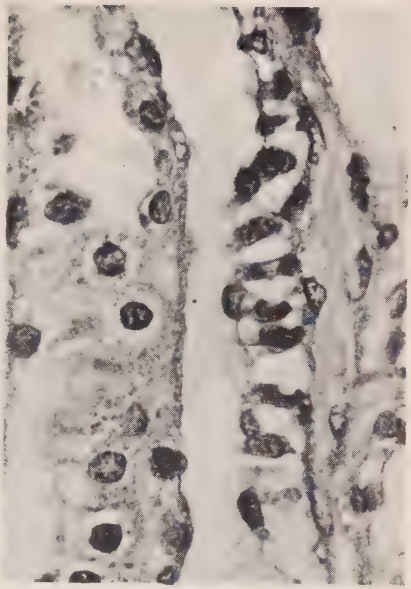


Abb. 6

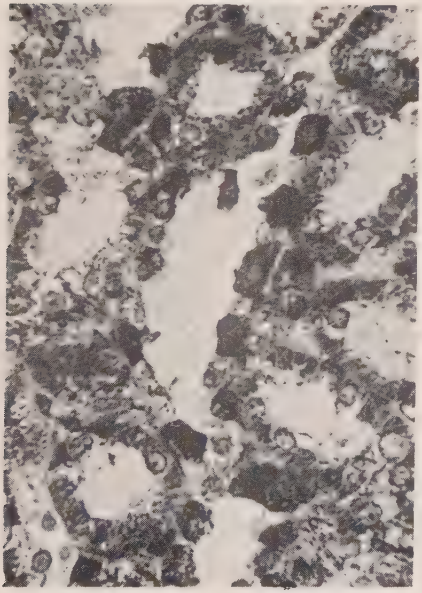


Abb. 7

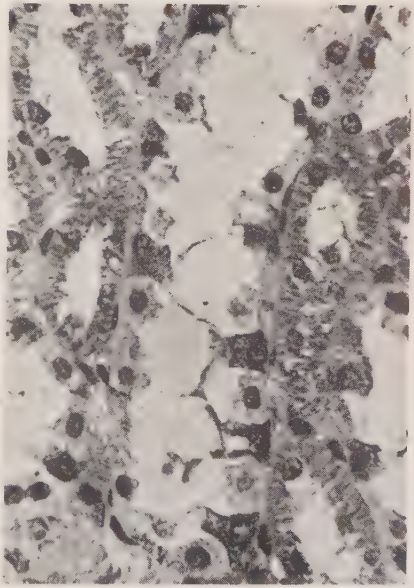


Abb. 8

In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse der histometrischen Untersuchungen aufgeführt.

Tabelle 2 gibt die Ergebnisse der Gewebemessungen nach dem Oberflächenintegrationsverfahren wieder.

In den drei linken Spalten ist für jedes Tier die Zahl der auf Mittelstücke (M), Sammelrohre (S) und übrige Gewebsbestandteile (R = Rest) entfallenen Punkte bei je 2000 gezählten Punkten angegeben. Bei den K-Mangeltieren (untere Hälfte der Tabelle) ist die Sammelrohrpunktzahl gegenüber den Kontrollen stark erhöht (Mittelwerte 393 gegenüber 243), d.h. es ist zu einer erheblichen relativen Volumenzunahme der Sammelrohre gekommen. In Prozentzahlen ausgedrückt nehmen die Sammelrohre bei Kontrolltieren 12,2 %, bei K-Mangeltieren 19,7 % des Volumens des Innenstreifens ein.

Die auf die Mittelstücke entfallende Punktzahl ist dementsprechend vermindert (913 gegenüber 1065), während die Punktzahl des "Restes" gleichgeblieben ist.

Im rechten Teil von Tabelle 2 sind - noch ohne Schnittdickenkorrektur - die Punktzahlen aufgeführt, die bei Mittelstücken und Sammelrohren jeweils auf Kerne, Plasma und Lumen entfielen. Es ist dabei zu beachten, daß die Kern-, Plasma- und Lumenpunktzahlen der Mittelstücke sich auf die links aufgeführten Gesamtpunktzahlen der Mittelstücke beziehen, während an den Sammelrohren über die 2000-Punkt-Zählung hinausgehend zur Erhöhung der Genauigkeit jeweils insgesamt 500 Punkte gezählt wurden, so daß die Kern-, Plasma- und Lumenpunktzahlen der Sammelrohre sich auf eine Gesamtpunktzahl von 500 beziehen.

Tabelle 3 zeigt die Werte, die für die Schnittdickenkorrektur der Kernpunktzahlen benutzt wurden (Schnittdicke h, mittlerer Kerndurchmesser der Mittelstücke d_M, mittlerer Kerndurchmesser der Sammelrohre d_S) und die korrigierten Kern- und Cytoplasma-Punktzahlen. Die auf die Lumina entfallenden Punktzahlen sind von dieser Korrektur nicht betroffen.

In Tabelle 4 sind zuerst die mittleren Kernvolumina der Mittelstücke ($V_{K(M)}$) aufgeführt. Es besteht statistisch kein Unterschied zwischen Kontroll- und Mangeltieren (Mittelwerte 93,44 $/u^3$ und 96,32 $/u^3$).

Die Kern-Plasma-Relation der Mittelstücke ($K:P_{(M)}$), errechnet aus den Werten von Tabelle 3, ist hingegen bei den Mangeltieren signifikant verkleinert (0,094 gegenüber 0,110); d.h. das Cytoplasmavolumen hat bei gleichbleibendem Kernvolumen zugenommen. Hieraus ergibt sich ein signifikant größeres mittleres Zellvolumen der Mittelstücke ($V_{Z(M)}$) nach Kaliummangel (1141 $/u^3$ gegenüber 953 $/u^3$).

Der Mittelwert aus den Kernvolumina der Sammelrohre ($V_{K(S)}$) liegt bei den K-Mangeltieren mit 97,54 $/u^3$ signifikant höher als bei den Kontrolltieren (87,15 $/u^3$). Die Kern-Plasmarelation der Sammelrohre ($K:P_{(S)}$) ist bei den Mangeltieren signifikant niedriger als bei den Kontrollen (0,128 bzw. 0,165 als Mittelwerte). Das mittlere Sammelrohr-Zellvolumen ($V_{Z(S)}$) der K-Mangeltiere ist demnach mit 870 $/u^3$ gegenüber 622 $/u^3$ bei den Kontrolltieren signifikant erhöht.

Tabelle 5 zeigt, berechnet aus den Werten von Tabelle 2, den prozentualen Anteil der Lumina am Mittelstück- und Sammelrohrvolumen. An den Mittelstücken ergibt sich nach K-Mangel keine wesentliche Änderung dieses Werts (22,5 % gegenüber 23,4 %), während der Anteil des Lumens am Sammelrohrvolumen signifikant kleiner wird (32,4 % gegenüber 39,7 %).

Zu Tabelle 2:

Die Spalten enthalten (von links nach rechts):
Anteil der Mittelstücke (M), der restlichen Gewebsbestandteile (R) und der Sammelrohre (S) an 2000 gezählten Punkten; Anteil von Kernen (K), Cytoplasma (P) und Lumen (L) an Mittelstücken (M) und Sammelrohren (S) ohne Schnittdickenkorrektur.
Mittelstück-Anteile auf die Mittelstück-Gesamtpunktzahl, Sammelrohranteile auf 500 bezogen.
Nach der Kontrollgruppe (oben) und den K-Mangeltieren (unten) jeweils Mittelwerte $\bar{x}$, Varianzen s^2, Standardabweichungen s und mittlere Fehler der Mittelwerte $s_{\bar{x}}$.

Ganz unten die Ergebnisse der Mittelwertvergleiche.

Nr.	M	R	S	M K	M P	M L	S K	S P	S L
151	1054	718	228	175	698	181	99	249	152
152	998	742	260	138	677	183	74	236	190
153	1066	624	310	164	663	239	85	239	176
154	1108	672	220	155	640	312	72	224	204
163	1088	677	235	130	725	233	66	203	231
165	988	802	210	160	589	239	79	180	241
197	1069	723	208	110	667	292	62	207	231
198	1094	634	272	149	619	326	81	197	222
199	1017	731	251	136	595	286	84	247	169
200	1164	599	237	165	799	200	88	243	169
$\bar{x}$	1065	692	243						
s^2	2875	3891	983						
s	54	62	31						
$s_{\bar{x}}$	17,0	19,7	9,9						
156	957	637	406	107	656	194	74	254	172
157	943	732	325	109	588	246	61	315	124
158	833	747	420	99	587	147	78	300	122
159	937	659	403	119	647	171	54	226	220
160	960	645	395	100	644	216	60	274	166
166	900	735	365	125	597	178	69	264	167
168	911	718	371	83	632	196	68	291	141
169	868	698	434	121	541	206	77	251	172
170	913	666	421	125	573	215	72	258	170
191	912	702	386	123	551	238	81	253	166
$\bar{x}$	913	694	393						
s^2	1580	1583	1045						
s	40	40	32						
$s_{\bar{x}}$	12,6	12,6	10,2						

Mittelwerte unterscheiden sich:	signifikant	nicht signifikant	signifikant

Tabelle 2

Nr.	h(/u)	d_M(/u)	d_S(/u)	M(korr.)			S(korr.)		
				K	P	L	K	P	L
151	4,2	5,7	5,6	84	789	181	47	301	152
152	3,0	5,8	5,6	78	737	183	41	269	190
153	4,0	5,9	5,6	81	746	239	41	283	176
154	2,7	6,1	5,7	93	702	313	42	254	204
163	4,0	5,6	5,4	64	791	233	31	238	231
165	3,5	5,5	5,6	81	668	239	41	218	241
197	3,0	5,7	5,6	72	705	292	41	228	231
198	3,5	5,9	5,7	79	689	326	42	236	222
199	2,4	5,7	5,7	83	648	286	52	279	169
200	3,2	5,9	5,7	91	873	200	48	283	169
156	3,8	5,9	5,9	55	708	194	38	290	172
157	3,2	5,8	5,9	60	637	246	34	342	124
158	3,4	5,7	5,9	52	634	147	42	336	122
159	2,7	5,6	5,6	69	697	220	31	249	220
160	2,3	5,8	5,8	63	681	216	37	297	166
166	2,7	5,6	5,6	73	649	178	40	293	167
168	2,7	5,9	6,0	49	666	196	40	319	141
169	3,1	6,0	6,1	68	594	206	44	284	172
170	3,6	5,8	5,8	65	633	215	37	293	170
191	4,5	5,8	5,6	57	617	238	37	297	166

Tabelle 3

Links die zur Schnittdickenkorrektur benützten Werte (jeweils in /u): Schnittdicke h, mittlerer Kerndurchmesser der Mittelstücke d_M, mittlerer Kerndurchmesser der Sammelrohre d_S.

Rechts die korrigierten Kern (K)- und Plasma (P)-Punktzahlen von Mittelstücken (M(korr.)) und Sammelrohren (S(korr.)).
Lumen-Punktzahlen (L) unverändert.

Zu Tabelle 4:

Mittleres Kernvolumen V_K und Kern-Plasmarelation K:P der einzelnen Kontroll- (oben) und K-Mangeltiere (unten). Aus diesen Werten ergibt sich das mittlere Zellvolumen V_Z.

Links die Werte für die Mittelstücke (M), rechts für die Sammelrohre (S). Am Ende jeder Gruppe Mittelwert $\bar{x}$, Varianz s^2, Standardabweichung s und mittlerer Fehler des Mittelwerts $s_{\bar{x}}$.

Am Fuß der Tabelle die Ergebnisse der Mittelwertvergleiche unabhängiger Stichproben.

Nr.	$V_{K(M)}$ ($/u^3$)	$K:P_{(M)}$	$V_{Z(M)}$ ($/u^3$)	$V_{K(S)}$ ($/u^3$)	$K:P_{(S)}$	$V_{Z(S)}$ ($/u^3$)
151	95,15	0,106	992,78	86,01	0,156	637,85
152	94,59	0,106	986,94	88,00	0,152	666,96
153	96,10	0,109	977,73	92,21	0,145	728,10
154	106,01	0,132	909,09	91,06	0,165	642,95
163	88,52	0,081	1181,36	81,59	0,130	709,21
165	80,40	0,121	744,84	83,48	0,188	527,54
197	88,04	0,102	951,21	84,40	0,180	553,26
198	95,74	0,115	928,22	88,40	0,178	585,02
199	87,32	0,128	769,51	84,18	0,186	536,75
200	102,58	0,104	1088,88	92,14	0,170	634,11
$\bar{x}$	93,44	0,110	953,06	87,15	0,165	622,18
s^2	57,65	0,0002	17044	14,45	0,0004	4874
s	7,59	0,014	130,55	3,80	0,019	69,81
$s_{\bar{x}}$	2,40	0,0046	41,28	1,20	0,0059	22,08
156	104,91	0,078	1449,97	106,04	0,131	915,51
157	100,63	0,094	1171,17	109,40	0,099	1214,43
158	90,28	0,082	1191,30	103,58	0,125	932,23
159	87,44	0,099	970,71	84,09	0,124	762,21
160	95 ,01	0,093	1116,60	93,02	0,133	792,41
166	90,19	0,112	895,45	83,76	0,137	695,15
168	100,52	0,074	1458,94	104,22	0,125	937,96
169	102,84	0,114	1004,92	106,13	0,155	790,83
170	101,55	0,103	1087,43	95,91	0,126	857,11
191	89,80	0,092	1065,85	89,23	0,125	803,03
$\bar{x}$	96,32	0,094	1141,23	97,54	0,128	870,09
s^2	41,89	0,0002	35226	92,31	0,0002	20910
s	6,47	0,013	187,69	9,61	0,013	144,60
$s_{\bar{x}}$	2,05	0,0041	59,35	3,04	0,0042	45,73
Mittelwerte unterscheiden sich:	nicht signifikant	signifikant	signifikant	signifikant	signifikant	signifikant

Tabelle 4

Lumen : Tubulus (gesamt) %

Nr.	M	S
151	17,2	30,4
152	18,3	38,0
153	22,4	35,2
154	28,2	40,8
163	21,4	46,2
165	24,2	48,2
197	27,3	46,2
198	29,9	44,4
199	28,1	33,8
200	17,2	33,8
$\bar{x}$	23,4	39,7
s^2	23,5	39,9
s	4,8	6,3
$s_{\bar{x}}$	1,53	2,00
156	20,3	34,4
157	26,1	24,8
158	17,7	24,4
159	23,5	44,0
160	22,5	33,2
166	19,8	33,4
168	21,5	28,2
169	23,7	34,4
170	23,6	34,0
191	26,2	33,2
$\bar{x}$	22,5	32,4
s^2	7,4	31,9
s	2,7	5,6
$s_{\bar{x}}$	0,86	1,79
Mittelwerte unterscheiden sich	nicht signifikant	signifikant

Tabelle 5

Prozentualer Anteil der Lumina am Volumen von Mittelstücken (M) und Sammelrohren (S). Einzelwerte, Mittelwerte $\bar{x}$, Varianzen s^2, Standardabweichungen s und mittlere Fehler der Mittelwerte $s_{\bar{x}}$, Mittelwertvergleiche unabhängiger Stichproben.

In Tabelle 6 sind die Ergebnisse der differenzierenden Zellzählung und Punktzählung (Bestimmung der Volumenanteile) am Sammelrohrepithel des Innenstreifens bei Silberimprägnation nach DA FANO aufgeführt. Im Anschluß an die Zellzahl und an die Punktzahl der "hellen" (HZ) und "dunklen" (DZ) Sammelrohrepithelzellen jedes Tieres ist der zahlenmäßige Anteil und der Volumenanteil der dunklen Zellen in Prozent angegeben.

Es ergibt sich, daß bei den Kontrolltieren im Mittel 37,3 % der Sammelrohrepithelzellen "dunkle" Zellen sind, während dieser Anteil bei den K-Mangeltieren auf 32,8 % zurückgeht. Der Unterschied ist signifikant.
Die "dunklen" Zellen nehmen bei den Kontrolltieren im Mittel 46,2 % des Sammelrohrepithelvolumens ein, bei den K-Mangeltieren 40,0 %. Auch dieser Unterschied ist signifikant.

Nr	Zellzahl HZ+DZ	Zellzahl DZ	Zellzahl DZ/Ges %	Punktzahl HZ+DZ	Punktzahl DZ	Punktzahl DZ/Ges %
151	602	218	36,2	300	127	42,3
152	590	213	36,1	300	140	46,7
153	587	239	40,7	300	151	50,4
197	579	187	32,3	300	135	45,0
198	588	236	40,1	300	147	49,0
199	585	226	38,6	300	131	43,6
$\bar{x}$			37,3			46,2
s^2			9,7			9,8
s			3,1			3,1
$s_{\bar{x}}$			1,27			1,28
156	626	193	30,8	300	104	34,7
158	595	210	35,3	300	122	40,7
166	614	213	34,7	300	131	43,7
168	607	217	35,8	300	139	46,3
169	590	190	32,2	300	115	38,3
170	616	171	27,8	300	108	36,0
$\bar{x}$			32,8			40,0
s^2			9,6			20,2
s			3,1			4,5
$s_{\bar{x}}$			1,27			1,83
Mittelwerte unterscheiden sich:			signifikant			signifikant

Tabelle 6

Zellzahl und Punktzahl der "hellen" (HZ) und "dunklen" (DZ) Zellen des Sammelrohrepithels im Innenstreifen von je 6 Kontroll- (oben) und K-Mangeltieren (unten). Zählung von je 300 Punkten und etwa 600 Zellen. Prozentualer Anteil (DZ/ Ges.) der "dunklen" Zellen an der Gesamtzellzahl und der Punktzahl (entspr. Volumenanteil).

DISKUSSION

Durch Verfütterung einer kaliumarmen Diät für die Dauer von drei Wochen konnten wir bei Ratten eine erhebliche K-Verarmung erreichen, die durch eine Senkung des K-Spiegels im Serum von 3,45 mval/l auf 2,45 mval/l (Mittelwerte) zum Ausdruck kam.

Als Zeichen des bei K-Mangel regelmäßig auftretenden renalen Konzentrationsdefektes (OLIVER et al., 63; HOLLIDAY et. al., 33; MANITIUS et al., 48, u.a.) werteten wir bei unseren Versuchstieren eine Erhöhung der täglichen Trinkmengen, die allerdings wegen großer individueller Unterschiede nur für die zweite Versuchswoche statistisch signifikant war.

Eine Zunahme der Nierengewichte trat auch bei unseren K-Mangelversuchen ein. Das mittlere Nierengewicht der Mangeltiere war gegenüber Kontrollen um ein Sechstel erhöht, also deutlich weniger als bei HÖRGER (34) nach dreimonatigem K-Mangel (hier betrug die Zunahme über ein Drittel des Kontrollwertes), vor allem aber weniger als bei SPARGO (82), der bei proteinverarmten K-Mangelratten eine Verdoppelung der Nierengewichte nach 16 Tagen beschrieb.

Es war nicht möglich, diese Gewichtszunahme auf eine Erhöhung des Wassergehaltes der Nieren zurückzuführen: Im prozentualen Wassergehalt von Rinde und Mark, bestimmt aus der Differenz zwischen Frisch- und Trockengewicht, ergab sich kein Unterschied zwischen Kontroll- und K-Mangeltieren. Dies steht im Gegensatz zu den Angaben von GARDNER (23), der eine Abnahme des relativen Wassergehaltes der Nierenpapille bei gleichzeitiger Vergrößerung der Papille sah und

von HÖRGER (34), die eine leichte Zunahme des Wassergehaltes der Nierenrinde bei männlichen Ratten nach dreimonatigem K-Mangel feststellte.

Wie von OLIVER und Mitarb. (63) beschrieben, war auch an den Nieren unserer Versuchstiere die charakteristische Schwellung der Sammelrohrepithelien im wesentlichen auf den Innenstreifen der äußeren Markzone begrenzt. Die Stärke der Veränderung nahm nach innen hin zu (im äußeren Teil des Innenstreifens erschienen die Lichtungen der Sammelrohre z.T. erweitert); sie erreichte an der Grenze zur Innenzone ihr Maximum. In der Innenzone hatten die Sammelrohrepithelien bereits nach einer kurzen Strecke wieder ihr normales Aussehen.

Diese Veränderung äußerte sich bei den Messungen von HÖRGER (34) nach dreimonatigem K-Mangel an den Sammelrohren des Innenstreifens in einer Vergrößerung des mittleren Zellvolumens um 84 % bei männlichen und 72 % bei weiblichen Tieren, des Kernvolumens um 49 % bzw. 27 %. Der mittlere Durchmesser der Sammelrohre war nach K-Mangel um 41 % bzw. 40 % größer als bei Kontrolltieren, die Sammelrohr-Epithelhöhe um 55 % bzw. 33 %.

Die hier vorliegenden Messungen am Innenstreifen weiblicher Ratten nach dreiwöchigem K-Mangel ergaben eine Zunahme des mittleren Sammelrohr-Kernvolumens von 87,2 $/u^3$ auf 97,5 $/u^3$ entsprechend 11,8 % und eine Zunahme des mittleren Sammelrohr-Zellvolumens von 622 $/u^3$ auf 870 $/u^3$ entsprechend 39,9 %.
Das mittlere Zellvolumen der Mittelstücke im Innenstreifen nahm - bei gleichbleibendem Mittelstück-Kernvolumen - von 953 $/u^3$ auf 1141 $/u^3$ um 19,7 % zu. Demgegenüber hatte HÖRGER, allerdings nur bei männlichen Versuchstieren, nach dreimonatigem K-Mangel eine Zunahme des Mittelstück-Kernvolumens um 39 % und des Mittelstück-Zellvolumens um 28 % festgestellt.

Auf das Lumen der Sammelrohre entfielen bei unseren Kontrolltieren 39,7 %, bei den Versuchstieren nach dreiwöchigem K-Mangel 32,4 % des gesamten Sammelrohrvolumens. Diese relative Verkleinerung des Lumens dürfte in den papillennahen Anteilen des Innenstreifens in Wahrheit stärker ausgeprägt gewesen sein, da ja in den äußeren, rindennahen Abschnitten die Sammelrohrlichtungen eher erweitert erschienen und die Messung nach der angegebenen Methode einen Mittelwert für den ganzen Innenstreifen ergibt.

Mit Hilfe der folgenden Berechnungen sollen aus unseren Meßergebnissen weitere Schlüsse hinsichtlich der Veränderungen im Innenstreifen bei K-Mangel gezogen werden. Die Verhältniszahlen, die sich aus diesen Berechnungen ergeben, werden nur mit einer Stelle hinter dem Komma angegeben, da eine weitergehende Angabe den Anschein einer Genauigkeit erwecken würde, die bei einer derartigen Überschlagsrechnung mit statistischen Mittelwerten nicht vorhanden ist.

Wir gehen vom Volumen der Mittelstücke aus. Das Volumenverhältnis Lumen : Mittelstück (gesamt) ist bei K-Mangel unverändert. Wir können daher annehmen, daß sich das Gesamtvolumen der Mittelstükke im Innenstreifen entsprechend der Zunahme des mittleren Zellvolumens von 953 $/u^3$ auf 1141 $/u^3$, d.h. um den Faktor 1,2 vergrößert hat. Dabei wird eine mögliche Zellvermehrung nicht berücksichtigt, für die jedoch histologisch kein Anhalt besteht. Läge eine solche Vermehrung der Mittelstück-Epithelzellen tatsächlich vor, so wären die Werte, die sich im folgenden ergeben, in Wirklichkeit um den entsprechenden Faktor größer.

Aus der Volumenzunahme der Mittelstücke und dem geringeren Volumenanteil (Punktzahl), den sie bei K-Mangel im Innenstreifen im Vergleich mit der Kontrollgruppe einnehmen, ergibt sich eine Zunahme des

mittleren Gesamtvolumens des Innenstreifens um den Faktor

$$\frac{1065}{913} \cdot 1,2 \approx 1,4$$

Beim Vergleich der Volumenanteile (Punktzahlen) der Sammelrohre von K-Mangel- und Kontrolltieren erhält man unter Berücksichtigung der Zunahme des Gesamtvolumens des Innenstreifens den Faktor der Zunahme des mittleren Gesamtvolumens der Sammelrohre im Innenstreifen:

$$\frac{393}{243} \cdot \frac{1065}{913} \cdot 1,2 = 2,26 \ldots (\approx 2,3)$$

Auch das Volumen der übrigen Gewebsbestandteile im Innenstreifen (Gefäße, Überleitungsstücke, interstitielles Gewebe) nimmt deutlich zu. Analog zur vorigen Berechnung ergibt sich hier der Faktor

$$\frac{692}{694} \cdot \frac{1065}{913} \cdot 1,2 \approx 1,4$$

Diese Zunahme ist wohl hauptsächlich auf eine Verbreiterung des interstitiellen Gewebes im Zusammenhang mit der beschriebenen Granulierung der interstitiellen Zellen, daneben vielleicht auch auf eine Epithelschwellung in den Überleitungsstücken zurückzuführen.

Die Relation Lumen : Sammelrohr (gesamt) betrug bei Kontrollen 39,7 %, bei K-Mangeltieren 32,4 %. Das Epithel machte demnach bei Kontrollen 60,3 %, bei Mangeltieren 67,6 % des Sammelrohrvolumens aus. Aus diesen Werten und der oben errechneten Zunahme des Gesamtvolumens der Sammelrohre erhält man den Faktor der Zunahme des Sammelrohr-Epithelvolumens:

$$\frac{67,6}{60,3} \cdot 2,26 = 2,53 \ldots (\approx 2,5)$$

Die Zunahme des mittleren Sammelrohr-Zellvolumens (von 622 $/u^3$ auf 870 $/u^3$) betrug 39,8 %, entsprechend einem Faktor von 1,398. Daraus geht hervor, daß außer der Zellvergrößerung eine erhebliche Vermehrung der Sammelrohrepithelzellen, nämlich um den Faktor

$$2,53 : 1,398 \approx 1,8$$

für die Zunahme des Sammelrohrvolumens verantwortlich sein muß. Dieses Ergebnis stimmt mit den Befunden von SPARGO (82), OLIVER et al. (63) und anderer Autoren überein, die die histologischen Veränderungen an den Sammelrohren im Sinne einer Hyperplasie deuteten.

Überraschend war bei unseren Untersuchungen, daß sich bei Anwendung der Kobaltnitrat-Silbermethode von DA FANO, mit der nach v. MÖLLENDORFF (51) die intercalären Zellen der Sammelrohre elektiv dargestellt werden können, ein Bild ergab, das von den bisher bekannten Befunden stark abweicht.

Wie von OLIVER et al. (63), WACHSTEIN und MEISEL (90), HOLLIDAY et al. (33), MUEHRCKE et al. (57, 58) und HÖRGER (34) beschrieben, hatte man auch an unserem Material bei PAS-Hämalaun- und Goldner-Trichromfärbung den Eindruck, daß sich die intercalären Zellen bei K-Mangel vermehrten: Im Innenstreifen der Nieren von Kontrolltieren waren nur wenige Sammelrohrepithelzellen wegen ihrer besonderen Grösse und dunkleren Färbung sicher als intercaläre Zellen anzusprechen. Nach K-Mangel fanden sich hingegen vor allem in den papillennahen Abschnitten des Innenstreifens häufiger charakteristische intercaläre Zellen mit dunklerem Cytoplasma, konkav eingedrückten seitlichen Zellgrenzen und in das Lumen der Sammelrohre unregelmäßig vorspringender Kontur.

Im Einzelfall war die Unterscheidung zwischen intercalären und hellen Sammelrohrzellen oft schwierig, vor allem bei den Kontrolltieren.

Bei nach DA FANO mit Silber imprägnierten Präparaten entstand nun der Eindruck, daß die "dunklen" Sammelrohrzellen in normalen Nieren mindestens so häufig vorkommen wie nach K-Mangel. Sie sind meist deutlich größer als die hellen Zellen. Bei der Zählung und der Bestimmung des Volumenanteils der "dunklen" Zellen fanden wir, daß ihr zahlenmäßiger Anteil an den Sammelrohrepithelzellen bei K-Mangel von 37,3 % auf 32,8 %, ihr Volumenanteil von 46,2 % auf 40,0 % zurückging. Die "dunklen" Zellen des Sammelrohrepithels vermehrten sich demnach bei K-Mangel nicht so stark wie die hellen Zellen.

Wenn die Sammelrohrepithelzellen, die bei Silberimprägnation als "dunkle" Zellen in Erscheinung treten, mit den intercalären Zellen identisch sind, so widerspricht dieses Ergebnis unserer Messungen den Angaben über eine auffällige Vermehrung der intercalären Zellen bei K-Mangel. Möglicherweise ist der Eindruck einer starken Vermehrung dieser Zellen darauf zurückzuführen, daß bei Anwendung der üblichen histologischen Färbungen in normalen Nieren viel weniger intercaläre Zellen eindeutig von den übrigen Epithelzellen zu unterscheiden sind als in Sammelrohren von K-Mangeltieren, wo sie sich häufig recht deutlich von den hellen Zellen abheben.

Unsere histologischen Befunde sprechen dafür, daß - entsprechend der Angabe von v. MÖLLENDORFF - die silberimprägnierten "dunklen" Zellen mit den intercalären Zellen identisch sind. Vor allem in Sammelrohren von K-Mangeltieren weisen die silberimprägnierten Zellen dieselben Formbesonderheiten auf wie die intercalären Zellen bei anderen Färbungen.

Nicht in Übereinstimmung bringen lassen sich unsere Befunde allerdings mit dem Ergebnis der Arbeit von WACHSTEIN und MEISEL (90). Die Autoren stellten fest, daß die intercalären Zellen histochemisch durch eine positive Succinodehydrogenasereaktion gekennzeichnet sind und fanden eine Vermehrung dieser Zellen nach K-Mangel.

Nachdem die Untersuchungen mit der Silberimprägnationsmethode zu diesem unerwarteten Ergebnis geführt hatten, stellten wir nachträglich zum Vergleich an den Nieren einiger normaler Ratten eine histochemische Reaktion auf Succiodehydrogenase an. Wir fanden, daß die Sammelrohre dabei im Verhältnis zu den stark reagierenden Hauptstücken und Mittelstücken insgesamt nur schwach angefärbt wurden. Ein Teil der Sammelrohr-Epithelzellen reagierte etwas stärker als die übrigen. Diese stärker reagierenden Zellen entsprachen in Form, Verteilung und Anzahl den "dunklen" Zellen in den Nieren von Kontrolltieren bei Silberimprägnation, soweit sich das bei der oft unsicheren Abgrenzung der beiden Zellarten in den histochemischen Präparaten feststellen ließ. Für histometrische Untersuchungen eigneten sich die Präparate nicht (Abb. 9).

Auch dieser histochemische Befund gibt uns keinen Grund zu der Annahme, daß die "dunklen", silberimprägnierten Sammelrohrepithelzellen nicht mit den intercalären Zellen identisch seien.

Wir glauben deshalb, daß aufgrund unserer Untersuchungsergebnisse an Präparaten, die nach DA FANO mit Silber imprägniert wurden, die Aussage zulässig ist, daß die intercalären Zellen an der Hyperplasie des Sammelrohrepithels bei K-Mangel nicht bevorzugt, sondern weniger stark beteiligt sind als die hellen Sammelrohrzellen.

Neben der Hyperplasie des Sammelrohrepithels im Innenstreifen ist als weitere charakteristische Veränderung der Rattenniere bei K-Mangel die Bildung PAS-positiver Granula in allen Zellen des spitzennahen Teils der Papille beschrieben worden (63, 82 u.a.). Die Granula wurden von MORRISON und Mitarb. (53, 54, 65) als Lysosomen identifiziert.

Auch in den Nieren unserer Versuchstiere fanden sich, im mittleren Abschnitt der Papille beginnend und in der Papillenspitze am stärksten ausgeprägt, PAS-positive Körnchen und Schollen im Cytoplasma der Sammelrohrepithelien und etwas weniger auffällig auch im Epithel der Überleitungsstücke, in Kapillarendothelien, interstitiellen Zellen und im Deckepithel der Papille.

Daneben sahen wir, wie schon in einigen anderen Arbeiten erwähnt (34, 58, 59, 66), PAS-positive Granula in interstitiellen Zellen in einem schmalen, an die Markinnenzone grenzenden Gebiet des Innenstreifens. In den Gefäßendothelien dieses Gebietes lagen ebenfalls einige feine Granula. Diese Veränderungen standen nicht in räumlichem Zusammenhang mit der Granulierung in der Papille. Nach elektronenmikroskopischen Befunden von MUEHRCKE und ROSEN (58) handelt es sich bei den PAS-positiven Granula im Innenstreifen wahrscheinlich ebenfalls um Lysosomen.

Die interstitiellen Zellen der Papille, die leitersprossenartig zwischen den parallel verlaufenden Sammelrohren, Überleitungsstücken und Vasa recta liegen, enthalten bei normalen Ratten Lipidtröpfchen (25, 64). NISSEN (61) stellte fest, daß diese Tröpfchen bei Kochsalzmangel vermindert und nach anschließender Kochsalzzufuhr vermehrt waren. Er vermutete, daß die Lipidtröpfchen die von HICKLER et al. (30) und anderen Autoren im Nierenmark nachgewiesenen blutdrucksenkenden Lipidsubstanzen ("Medullin") vom Typ der Prostaglandine enthalten und

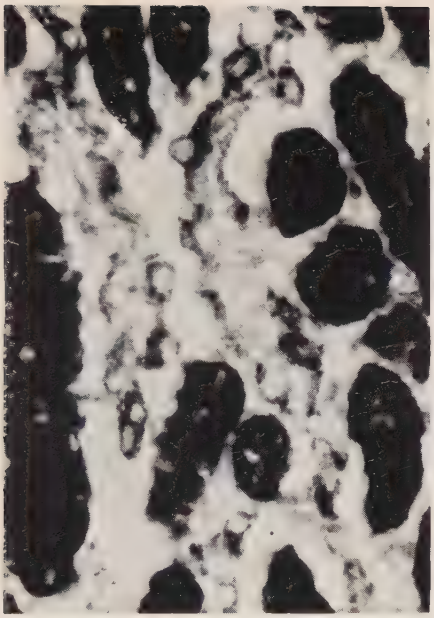


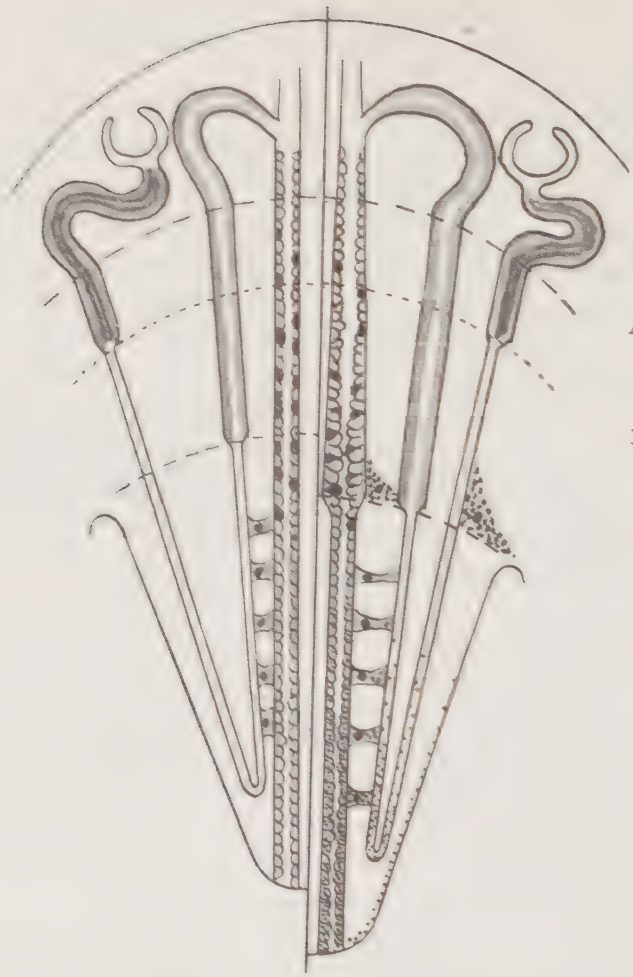
Abb. 9: Innenstreifen der äußeren Markzone, normale Ratte. Succinodehydrogenase-Reaktion. Objektiv 63 x, Gesamtvergrößerung 636 x. Zwischen den stark reagierenden Mittelstücken Sammelrohre, deren Epithelzellen zum Teil mäßig stark reagieren.

daß diese Lipide bei Kochsalzmangel (der mit einem hohen Plasma-Reninspiegel einhergeht) aus den Zellen freigesetzt werden.

MUEHRCKE und ROSEN (58) fanden bei ihren elektronenmikroskopischen Untersuchungen, daß kein Zusammenhang zwischen diesen Lipidgranula und den Lysosomen besteht, die bei K-Mangel in den interstitiellen Zellen der Papille auftreten. Erste elektronenmikroskopische Befunde an unserem Material (74) stimmen damit überein. Hier hatte man außerdem den Eindruck, daß die Lipidgranula in den interstitiellen Zellen der Papille nach K-Mangel ausgesprochen zahlreich waren. Falls sich dieser Eindruck in eingehenderen Untersuchungen bestätigt, muß im Zusammenhang mit den Vorstellungen von NISSEN angenommen werden, daß die Verminderung der Lipidtröpfchen bei Kochsalzmangel nicht von der Na-Konzentration in der Papille abhängt, da diese ja nach den früher zitierten Befunden (48, 83, 93) bei K-Mangel ebenfalls herabgesetzt ist.

Wir haben bei diesen Untersuchungen den Eindruck gewonnen, daß die topographischen Beziehungen der K-Mangelveränderungen in der Rattenniere für das pathogenetische Verständnis wichtig sein könnten. Dieser Gesichtspunkt scheint uns bisher zu wenig beachtet worden zu sein, obwohl durch die Arbeit von OLIVER et al. (63) die räumliche Anordnung der Veränderungen weitgehend geklärt wurde.

Anhand des Schemas auf S. 42 sollen hier die Lagebeziehungen der betroffenen Elemente des Nierenmarkes noch einmal vergegenwärtigt werden.



Schematische Darstellung der Veränderungen an der Rattenniere bei K-Mangel: Im Innenstreifen der äußeren Markzone Hyperplasie des Sammelrohrepithels. An der Grenze zur Innenzone PAS-positive Granulierung der interstitiellen Zellen. Verbreiterung des Innenstreifens. In der Innenzone, zur Papillenspitze hin zunehmend, PAS-positive Granula im Epithel der Sammelrohre und Überleitungsstücke, in den leitersprossenartigen interstitiellen Zellen, Gefäßendothelien (nicht dargestellt) und im Deckepithel der Papille.

Die Hyperplasie des Sammelrohrepithels bei K-Mangel beginnt in geringem Ausmaß im Außenstreifen der äußeren Markzone und verstärkt sich im Innenstreifen bis zur Grenze der Innenzone, um hier ziemlich scharf begrenzt abzubrechen.

Die äußere Markzone ist definiert durch die hier verlaufenden geraden Teile der Mittelstücke. Im Außenstreifen dieser Zone kommen die geraden Teile der Hauptstücke hinzu. Der Übergang zwischen Markinnenzone und Innenstreifen der Außenzone ist durch den Beginn der Mittelstücke gegeben, in die hier die aufsteigenden Überleitungsstücke der langen Nephrone übergehen. Die Schleifenscheitel der kurzen Nephrone liegen in der Rattenniere im papillennahen Drittel des Innenstreifens, wo auch deren Mittelstücke beginnen (KRIZ, 41).

Nach KRIZ sind die verschiedenen Harnkanälchen im Innenstreifen konzentrisch um die Gefäßbündel der Vasa recta angeordnet. Vom Zentrum zur Peripherie folgen dabei Gefäße, Überleitungsstücke, Mittelstücke und Sammelrohre aufeinander.

Offensichtlich kommt es also bei der Ratte durch K-Mangel zur Hyperplasie der Sammelrohrepithelien genau in dem Abschnitt, in dem die Sammelrohre parallel und in Nachbarschaft mit den geraden Teilen der Mittelstücke verlaufen (s. auch Schema S. 42).

Die Stärke der hyperplastischen Veränderungen nimmt vom Außenstreifen bis zur inneren Grenze des Innenstreifens kontinuierlich zu. Sie folgt damit dem Verhalten des osmotischen Druckes und der Na-Konzentration im Nierenmark (s. die Arbeiten von WIRZ et al. 1951 (96), ULLRICH et al. 1955, 88, und EIGLER et al., 19). Die Hyperplasie der Sammelrohrepithelien ist dabei wohl nicht als Ausdruck primärer Schädigung durch den Kaliummangel aufzufassen, sondern stellt wahrscheinlich eine Art kompensatorische Hypertrophie infolge vermehrter

funktioneller Beanspruchung dar. Der Reiz, der diese hyperplastischen Veränderungen auslöst, muß erstens mit der Nachbarschaft der Mittelstücke, zweitens mit der Osmolalität oder der Na-Konzentration des Gewebes zusammenhängen. Für eine Steigerung von Transportvorgängen spricht auch die von WACHSTEIN und MEISEL (90) gefundene Erhöhung der ATPase-Aktivität an der äußeren Zellmembran der Sammelrohrepithelien bei K-Mangel.

In den dicken Teilen der aufsteigenden Henle'schen Schleifen (gerade Teile der Mittelstücke) erfolgt nach ULLRICH 1958 (87) der initiale Konzentrierungseffekt durch aktiven Na-Transport in das Interstitium. Dieser Transport muß nach den Mikropunktionsuntersuchungen von WIRZ 1956 (95) nicht nur gegen ein Konzentrations-, sondern auch gegen ein osmotisches Gefälle erfolgen, da die Tubulusflüssigkeit am Ende dieser Strecke gegenüber der Umgebung hypoton ist.
Nach HILGER et al. (31) findet ein aktiver Na-Transport aus den Sammelrohren in das umgebende Gewebe statt, verbunden mit Ionenaustauschvorgängen. Der Endharn hat zwar den gleichen osmotischen Druck wie das Gewebe der Papillenspitze (WIRZ et al., 1951, 96), jedoch eine wesentlich niedrigere Na-Konzentration (ULLRICH et al. 1955, 88; ULLRICH et al. 1956, 89). Neben den gegen Na ausgetauschten Ionen ist für die Osmolalität des Endharns Harnstoff verantwortlich, der wahrscheinlich passiv konzentriert wird (KLÜMPER et al., 40). Nach den Untersuchungen von GOTTSCHALK et al. (26) ist auch bei K-Mangel die Tubulusflüssigkeit am Ende des geraden Teils des Mittelstücks hypoton, und die Flüssigkeit in den Sammelrohren steht mit der Umgebung im osmotischen Gleichgewicht.

Die Hyperplasie der Sammelrohrepithelien in dem Abschnitt, in dem die Sammelrohre neben den geraden Teilen der Mittelstücke verlaufen, ist nun möglicherweise dadurch zu erklären, daß hier der aktive

Na-Transport aus den Sammelrohren schon normalerweise unter erschwerten Bedingungen verläuft, weil ihm der aktive Na-Transport aus den Mittelstücken entgegensteht. Bei K-Mangel scheint dieser Transport aus den Mittelstücken nach dem Befund von GOTTSCHALK et al. nicht wesentlich behindert zu sein (eine mäßige Zellschwellung bei unseren Versuchstieren läßt doch gewisse Funktionsstörungen vermuten). Es ist zu vermuten, daß der Na-Transportmechanismus der Sammelrohrzellen insuffizient wird und daß als Versuch der Kompensation in dem Gebiet, wo dieser Mechanismus besonders stark beansprucht ist, eine lebhafte Zellproliferation einsetzt, umso stärker, je höher nach innen zu die Na-Konzentration des Markgewebes ist (nach EIGLER et al., 19, steigt die Na-Konzentration auch bei K-Mangel papillenwärts an, allerdings weniger als bei Normaltieren).

Daß die Anwesenheit von K-Ionen für Na-Transportvorgänge wesentlich ist, geht aus in vitro-Versuchen an Haut und Schleimhäuten von Amphibien hervor (27, 78).

Für die hier diskutierten Vorgänge im Innenstreifen könnte auch von Bedeutung sein, daß nach den Befunden von KRIZ (41) in diesem Gebiet kein direkter Kontakt zwischen Mittelstücken und Sammelrohren besteht, sondern diese Verbindung durch Kapillaren hergestellt wird, deren Strömungsrichtung von den Mittelstücken zu den Sammelrohren verlaufen soll. Im Gegensatz dazu stehen die Sammelrohre der Papille in Kontakt mit den Überleitungsstücken lediglich unter Zwischenschaltung von interstitiellem Gewebe.

Zur Erklärung der verminderten renalen Konzentrationsleistung bei K-Mangel muß, entsprechend den Vorstellungen von MANITIUS et al. (48), EIGLER et al. (19) und BUCKALEW et al. (7) angenommen werden, daß trotz der kompensatorischen Hypertrophie der Sammelrohre im Innenstreifen die Na-Transportleistung dieses Abschnitts und auch

der übrigen beteiligten Elemente des Nierenmarkes nicht das normale Niveau erreicht. Die von uns gemessene Zellvergrößerung in den Mittelstücken könnte dafür sprechen, daß auch hier Funktionsstörungen auftreten.

Offenbleiben muß die Frage, welcher Zusammenhang zwischen der Ausbildung PAS-positiver Granula in den interstitiellen Zellen und Kapillarendothelien im papillennahen Teil des Innenstreifens und den oben besprochenen Veränderungen besteht, die in diesem Abschnitt am stärksten ausgeprägt sind.

Die PAS-positiven Granula, die bei K-Mangel in den Zellen der Papille gebildet werden, wurden von MORRISON und Mitarb. (53, 54, 65) wegen ihres Gehalts an saurer Phosphatase den Lysosomen zugeordnet. Lysosomen treten nach DE DUVE (17) und NOVIKOFF (62) in Zellen auf, die aus unterschiedlichen Ursachen reversibel oder irreversibel geschädigt sind. Sie enthalten saure Hydrolasen, die u.U. zelleigene Substanzen abbauen. In solchen Fällen kann man auch von Cytolysosomen (NOVIKOFF) sprechen.
Bei K-Mangel nimmt die Zahl der Lysosomen in den Zellen der inneren Markzone zur Papillenspitze hin zu. Möglicherweise hängt dies mit dem Anstieg der Osmolalität oder der Na-Konzentration in dieser Richtung zusammen. Es ist denkbar, daß bei K-Mangel mit steigender Na-Konzentration die normalen Zellfunktionen immer stärker gestört werden, und daß es als Ausdruck dieser Störung zur Bildung von Cytolysosomen, d.h. zum Abbau zelleigener Substanzen kommt.

MORRISON und GARDNER (52) wiesen nach, daß es bei K-Mangel zu abnormen Eiweißresorptionsvorgängen in den Sammelrohren kommt. Dabei wird Eiweiß in Form lysosomenähnlicher Körper (die nach STRAUS, 85, als Phagosomen zu bezeichnen wären) in das Cytoplasma der Sammel-

rohrepithelien aufgenommen. Wir sind allerdings wie MUEHRCKE und ROSEN (58) der Meinung, daß dieser Vorgang nicht zur Erklärung der Lysosomenbildung in den Zellen der Papille ausreicht, da die Lysosomen bei K-Mangel nicht nur im Epithel der Sammelrohre, sondern auch in den anderen Zellen der Papille zu finden sind.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach dreiwöchigem alimentärem K-Mangel wurden an Rattennieren Kernmessungen und Volumenbestimmungen nach dem HENNIG'schen Oberflächenintegrationsverfahren durchgeführt. Die Ergebnisse bestätigen, daß die Sammelrohrepithelzellen im Innenstreifen der äußeren Markzone nach K-Mangel nicht nur vergrößert, sondern auch erheblich vermehrt sind. Auf die Lagebeziehung dieser Veränderung zu den geraden Teilen der Mittelstücke wird hingewiesen.
Der bisher herrschenden Meinung, daß die sog. intercalären Zellen an der Hyperplasie des Sammelrohrepithels im Innenstreifen bevorzugt beteiligt seien, wird anhand von Untersuchungen widersprochen, die an silberimprägniertem Material vorgenommen wurden.

LITERATURVERZEICHNIS

1	BANK, N., AVNEDJIAN, H.S.	Micropuncture study of renal concentrating defect of potassium depletion. Amer. J. Physiol. 206, 1317(1964)z.n.76
2	BERLINER, R.N., T.J.KENNEDY, J.ORLOFF	Relationship between acidification of urine and potassium metabolism. Amer. J. Med. 10, 274 (1951) z.n.82
3	BIAVA, C.G., J.DYRDA, J.GENEST, S.A.BENCOSME	Kaliopenic nephropathy. A correlated light and electron microscopic study. Lab. invest. 12, 443 (1963)
4	BLYTHE, W.B., M.NEWTON, F.LAZCANO, L.G.WELT	Effect of water restriction on urinary concentrating ability of K-depleted rats. Amer. J. Physiol. 199, 912 (1960) z.n.76
5	BROKAW, A.	Renal hypertrophy and polydipsy in potassium deficient rats. Amer. J. Physiol. 172, 333 (1953)
6	BUCHBORN, E., S.ANASTASAKIS, H.EDEL, J.EIGLER, E.RENNER	Die osmotische Diurese in der Beurteilung und Differenzierung von Harnkonzentrationsstörungen. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 69, 702 (1963)
7	BUCKALEW JR., V.M., M.A.RAMIREZ, M.GOLDBERG	Free water reabsorption during solute diuresis in normal and potassium depleted rats. Amer. J. Physiol. 212, 381 (1967)
8	BURCK, H.C.	Veraschungsschnellmethode zur Flammenphotometrischen Bestimmung von Gewebsnatrium und -kalium. Klin. Wschr. 39, 751 (1961)
9	CH'IN, K.Y., C.H.HU	Pathological lesions caused by B. dysenteriae. A study of 89 autopsied cases. Chin. med. J. 1940, Suppl. III, 120, z.n.42

10 CONN, J.W. — Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. J. Lab. clin. Med. 45, 6 (1955)

11 CONN, J.W. — Primary aldosteronism. J. Lab. clin. Med. 45, 661 (1955)

12 CONN, J.W., R. D. JOHNSON — Kaliopenic nephropathy. Amer. J. clin. Nutrit. 4, 523 (1956), zit. n. 3

13 CONN, J.W., L. H. LOUIS — Primary aldosteronism, a new clinical entitiy. Ann. intern. Med. 44, 1 (1956)

14 CRAIG, J.M., R. SCHWARTZ — Histochemical study of the kidney of rats fed diets deficient in potassium. Arch. Path. 64, 245 (1957)

15 DARROW, D.C., R.E. COOKE, F.E. COVILLE — Kidney electrolyte in rats with alkalosis associated with potassium deficiency. Amer. J. Physiol. 172, 55 (1953)

16 DURLACHER, S.H., D.C. DARROW, M.C. WINTERNITZ — Effect of low potassium diet and of desoxycorticosterone acetate upon renal sizes. Amer. J. Physiol. 136, 346 (1942)

17 de DUVE, C. — The lysosome concept. In: Lysosomes, Ciba foundation symposium. London: Churchill 1963. S. 1

18 EASTHAM, R.D., M. MC ELLIGOTT — Potassium losing pyelonephritis. Brit. med. J. 1956/I, 898

19 EIGLER, J.D.C., R.M. SALASSA, R.C. BEHN C.A. OWEN — Renal distribution of sodium in potassium depleted and Vitamin D-intoxicated rats. Amer. J. Physiol. 202, 1115 (1962)

20 EVANS, B.M., M.D. MILNE — Potassium-losing nephritis presenting as a case of periodic paralysis. Brit. med. J. 1954/II, 1067

21 FOLLIS JR., R.H., E. ORENT-KEILES, E.V. MC COLLUM — The production of cardiac and renal lesions in rats by a diet extremely deficient in potassium. Amer. J. Path. 18, 29 (1942)

22	FOURMAN, P., R.A. MC CANCE, R.A. PARKER	Chronic renal disease in rats following a temporary deficiency of potassium. Brit. J. exp. Path. 37, 40 (1956)
23	GARDNER JR., K.D.	Dry weight as a point of reference in studies of renal papillary composition. Amer. J. Physiol. 211, 1031 (1966)
24	GIEBISCH, G., R. LOZANO	Effects of adrenal steroids and potassium depletion on elaboration of an osmotically concentrated urine. J. clin. Invest. 38, 843 (1959)
25	GLOOR, F. L.A. NEIDITSCH-HALFF	Die interstitiellen Zellen des Nierenmarkes der Ratte. Z. Zellforsch. 66, 488 (1965)
26	GOTTSCHALK, C.W., M. MYLLE, N.F. JONES, L.G. WELT	Osmolality of renal tubular fluids in potassium-depleted rodents. Clin. Sci. 29, 249 (1965
27	HAYS, R.M., A. LEAF	The problem of clinical vasopressin resistance. In vitro studies. Ann. intern. Med. 54, 700 (1961), z.n. 7
28	HENNIG, A.	Das Problem der Kernmessung. Eine Zusammenfassung und Erweiterung der mikroskopischen Meßtechnik. Mikroskopie 12, 174 (1957)
29	HERMS, W.	Die Auswirkungen von Störungen des Elektrolythaushaltes auf Struktur und Funktion der Nieren. Klin. Wschr. 45, 1169 (1967)
30	HICKLER, R.B., D.P. LAULER, C.A. SARAVIS, A.I. VANUCCI, G. STEINER, G.W. THORN	Vasodepressor lipid from the renal medulla. Canad. med. Ass. J. 90, 280 (1964) zit. n. 61
31	HILGER, H.H., J.D. KLÜMPER, K.J. ULLRICH	Wasserrückresorption und Ionentransport durch die Sammelrohrzellen der Säugetierniere. Pflügers Arch. ges. Physiol. 267, 218 (1958)

32 HOLLANDER, JR., W. R. W. WINTERS, T. F. WILLIAMS, J. BRADLEY, J. OLIVER, L. G. WELT
A defect in renal tubular reabsorption of water associated with potassium depletion in rats. Amer. J. Physiol. 189, 557 (1957)

33 HOLLIDAY, M.A., W. E. SEGAR, N. H. BRIGHT, T. EGAN
The effect of potassium deficiency on the kidney. Pediatrics 26, 950 (1960)

34 HÖRGER, U.
Histometrische Untersuchungen am Nierenmark von Ratten bei Kalium-Mangel. Diss. Tübingen 1968

35 JAFFÉ, R.H., H. STERNBERG
Über die vacuoläre Nierendegeneration bei chronischer Ruhr. Virchows Arch. 227, 313 (1919/20)

36 JENSEN, E. J., A. H. BAGGENSTOSS, J. A. BARGEN
Renal lesions associated with chronic ulcerative colitis. Amer. J. med. Sci. 219, 281 (1950)

37 JONES, N. F., M. MYLLE, C. W. GOTTSCHALK
Renal tubular microinjection studies in normal and potassium-depleted rats. Clin. Sci. 29, 261 (1965) zit. n. 76

38 KENNEDY, G. C., R. A. PARKER
Influence of age on acute renal effects of cortexone and of dietary potassium depletion in rat. Quart. J. exper. Physiol. 45, 77 (1960)

39 KEYE, J. D.
Death in potassium deficiency. Circulation 5, 766 (1952)

40 KLÜMPER, J. D., K. J. ULLRICH, H. H. HILGER
Das Verhalten des Harnstoffs in den Sammelrohren der Säugetierniere. Pflügers Arch. ges. Physiol. 267, 238(1958)

41 KRIZ, W.
Der architektonische und funktionelle Aufbau der Rattenniere. Z. Zellforsch. 82, 495 (1967)

42 KULKA, J. P., C. M. PEARSON, S. L. ROBBINS
A distinctive vacuolar nephropathy associated with intestinal disease. Amer. J. Path. 26, 349 (1950)

43	KUNDE, D.	Enzymhistochemische Befunde an Leber, Herz und Nieren beim experimentellen subtotalen Kaliummangel. Acta biol. med. german. 16, 440 (1966)
44	LEVITIN, H., A. MANITIUS, F. H. EPSTEIN	Urinary dilution in potassium deficiency. Yale J. Biol. Med. 32, 390(1960), z. n. 76
45	LIEBOW, A.A., W. J. MC FARLAND, R. TENNANT	The effect of potassium deficiency on tumor-bearing mice. Yale J. Biol. Med. 13, 523(1941), z. n. 14u. 45
46	MAC PHERSON, C.R., A. G. E. PEARSE	Histochemical changes in the potassium-depleted kidney. Brit. med. Bull. 13, 19 (1957)
47	MALNIC, G., R. M. KLOSE, G. GIEBISCH	Micropuncture study of renal potassium excretion in rat. Amer. J. Physiol. 206, 674(1964), z. n. 76
48	MANITIUS, A., H. LEVITIN, D. BECK, F. H. EPSTEIN	On the mechanism of impairment of renal concentrating ability in potassium deficiency. J. clin. Invest. 39, 684 (1960)
49	MC DONALD, M. K., M. S. SABOUR, A. T. LAMBIE, J. S. ROBSON	The nephropathy of potassium deficiency. An electron microscopic study. Quart. J. exp. Physiol. 47, 262 (1962)
50	MILNE, M. D.	Potassium losing nephritis and primary aldosteronism. Proc. roy. Soc. Med. 48, 780 (1955)
51	v. MÖLLENDORFF, W.	Der Exkretionsapparat. In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, VII, 1. Berlin:Springer 1930
52	MORRISON, A. B., K. D. GARDNER	Detection of serum proteins within the renal collecting tubule cells of potassium deficient rat. Nature 190, 96 (1961)
53	MORRISON, A. B., B. PANNER	Lysosome induction in experimental potassium deficiency. Amer. J. Path. 45, 295 (1964)

54 MORRISON, A.B., B.PANNER, G.GASIC
Lysosomes in the renal papilla of rats: formation induced by potassium-deficient diet.
Science 142, 1066 (1963)

55 MUEHRCKE, R.C., S.L.BONTING
Electronmicroscopic and ultramicrobiochemical studies of the potassium-depleted kidney. (abstr.)
Clin.Res. 6, 413 (1958), z.n.58

56 MUEHRCKE, R.C., S.L.BONTING
Effect of potassium depletion on lactic dehydrogenase activity in the rat nephron.
Nature 196, 70 (1962)

57 MUEHRCKE, R.C., J.C.MC MILLAN
The relationship of "Chronic Pyelonephritis" to chronic potassium defiency.
Ann. intern.Med. 59, 427 (1963)

58 MUEHRCKE, R.C., S.ROSEN
Hypokalemic nephropathy in rat and man. A light and electron microscopic study.
Lab.invest. 13, 1359 (1964)

59 MUEHRCKE, R.C., H.MATTENHEIMER, V.E.POLLAK, S.ROSEN, H.JONSON, R.M.KARK
Electronmicroscopic and quantitative ultramicrobiochemical studies of hypokalemic nephropathy in man and animals.
Proc.sec.internat.Congr.Nephrol, 1964

60 NAGANO, M., A.HEIDLAND, K.KLÜTSCH, H.HOCHREIN
Enzymaktivitäten in der Niere bei akuter experimenteller Hypokaliämie.
Klin.Wschr. 41, 605 (1963)

61 NISSEN, H.M.
On lipid droplets in renal interstitial cells II. A histological study on the number of droplets in salt depletion and acute salt repletion.
Z.Zellforsch. 85, 483 (1968)

62 NOVIKOFF, A.B.
Lysosomes in the physiology and pathology of cells: contribution of staining methods. In: Lysosomes, Ciba foundation symposium. London:Churchill 1963, S. 36

63 OLIVER, J., M. MCDOWELL, L. G. WELT, M. A. HOLLIDAY, W. HOLLANDER jr., R. W. WINTERS, T. F. WILLIAMS, W. E. SEGAR
The renal lesions of electrolyte imbalance I: The structural alterations in potassium-depleted rats. J. exp. Med. 106, 563 (1957)

64 OSVALDO, L., H. LATTA
Interstitial cells of the renal medulla. J. Ultrastructure Res. 15, 589 (1966)

65 PANNER, B., A. B. MORRISON
Lysosome-like bodies in cells of renal papillae of rats fed a low potassium diet. Fed. Proc. 22, 548 (1963)

66 PEARSE, A. G. E., C. R. MAC PHERSON
Renal histochemistry in potassium depletion. J. Path. Bact. 75, 69 (1958)

67 PERKINS, J. G., A. B. PETERSEN, J. A. RILEY
Renal and cardiac lesions in potassium deficiency due to chronic diarrhea. Amer. J. Med. 8, 115 (1950)

68 RANDERATH, E., A. BOHLE
Die Pathomorphologie der Nierenausscheidung. In F. BÜCHNER, E. LETTERER, F. ROULET: Handb. Allg. Path. V/2 Berlin: Springer 1959

69 RELMAN, A. S., W. B. SCHWARTZ
The nephropathy of potassium depletion. A clinical and pathological entity. New Eng. J. Med. 255, 195 (1956)

70 RELMAN, A. S., W. B. SCHWARTZ
The kidney in potassium depletion. Amer. J. Med. 24, 764 (1958)

71 ROMEIS, B.
Mikroskopische Technik. 15. Aufl., München: Leibniz-Verlag 1948, S. 240

72 SCHRADER, G. A., C. O. PRICKETT, W. D. SALMON
Symptomatology and pathology of potassium and magnesium deficiencies in the rat. J. Nutrit. 14, 85 (1937)

73 SCHREINER, G. E., J. F. MAHER
Uremia: Biochemistry, pathogenesis and treatment. Springfield, III. 1961, S. 164

74	SCHÜRHOLZ, J.	pers. Mitteilung
75	SCHWARTZ, W.B., A.S. RELMAN	Metabolic and renal studies in chronic potassium depletion resulting from overuse of laxatives. J. clin. Invest. 32, 258 (1953)
76	SCHWARTZ, W.B., A.S. RELMAN	Effects of electrolyte disorders on renal structure and function. New Engl. J. Med. 276, 383 (1967)
77	SCHWARTZ, R., J. COHEN, W.M. WALLACE	Tissue electrolyte-changes of the whole body, muscle, erythrocyte, and plasma of rats on a potassium deficient diet. Amer. J. Physiol. 172, 1 (1953)
78	SHARE, L., H.H. USSING	Effect of potassium on the movement of water across the isolated amphibian skin. Acta physiol. scand. 64, 109 (1965)
79	SIEBENMANN, R.E.	Über eine tödlich verlaufende Anorexia nervosa mit Hypokaliämie. Schweiz. med. Wschr. 1955, 468
80	SKANSE, B., F. MÖLLER, K. GYDELL, S. JOHANNSSON, H.B. WULFF	Observation on primary aldosteronism. Acta med. scand. 158, 181 (1957)
81	SMITH, S.G., B. BLACK-SCHAFFER, T.E. LASATER	Potassium deficiency syndrome in the rat and the dog. Arch. Path. (Chikago) 49, 185(1950), z.n. 68
82	SPARGO, B.	Kidney changes in hypokalemic alkalosis in the rat. J. Lab. clin. Med. 43, 802 (1954)
83	SPARGO, B., R. PENKSA	Renal lesions with potassium depletion. Fed. Proc. 22, 548 (1963)
84	SPARGO, B., F. STRAUS, F. FITCH	Zonal renal papillary droplet change with potassium depletion. Arch. Path. 70, 599 (1960)
85	STRAUS, W.	Comparative observations on lysosomes and phagosomes in kidney and liver of rats after administration of horse-radish peroxidase. In: Lysosomes, Ciba-foundation symposium. London:Churchill 1963, S.151

86 TAUXE, W.N., K.G. WAKIM, A.H. BAGGENSTOSS — The renal lesions in experimental deficiency of potassium. Amer. J. clin. Path. 28, 221 (1957)

87 ULLRICH, K.J. — Aktiver Natriumtransport und Sauerstoffverbrauch in der äußeren Markzone der Niere. Pflügers Arch. ges. Physiol. 267, 207(1958)

88 ULLRICH, K.J., F.O. DRENCKHAHN, K.H. JARAUSCH — Untersuchungen zum Problem der Harnkonzentrierung und -verdünnung. Über das osmotische Verhalten von Nierenzellen und die begleitende Elektrolytanhäufung im Nierengewebe bei verschiedenen Diuresezuständen. Pflügers Arch. ges. Physiol. 261, 62(1955)

89 ULLRICH, K.J., K.H. JARAUSCH, W. OVERBECK — Verteilung von Na, K, Ca, Mg, Cl, PO_4 und Harnstoff in Rinde und Mark der Hundeniere bei verschiedenen Funktionszuständen. Ber. ges. Physiol. 180, 131 (1956)

90 WACHSTEIN, M., E. MEISEL — Enzymatic staining reactions in the kidney of potassium-depleted rats. Amer. J. Path. 35, 1189 (1959)

91 WILFLINGSEDER, P. — Karyometrik. Mikroskopie 3,243 (1948)

92 WILLIAMS, R.H., H.E. MAC MAHON — Gastroenterocolitis in carcinoma of pancreas. "Clear cell" nephrosis. Bull. New Engl. med. Center 9, 274(1947). z.n. 42

93 WILSON, D.M., J.M. KISSANE — Quantitative histochemistry of the kidney. The distribution of electrolytes in the kidneys of potassium-deficient and normal rat in varying states of hydration. Lab. Invest. 11, 45 (1962)

94 WIRZ, H. — Helvet. physiol. pharmacol. Acta 11, 20 (1953), z.n. 87

95 WIRZ, H. — Der osmotische Druck in den corticalen Tubuli der Rattenniere. Helvet. physiol. pharmacol. Acta 14, 353 (1956)

96 WIRZ, H., B. HARGITAY, W. KUHN
Lokalisation des Konzentrierungsprozesses in der Niere durch direkte Kryoskopie.
Helvet. physiol. pharmacol. Acta 9, 196 (1951)

97 WOODS, J. W., L. G. WELT, W. HOLLANDER, M. NEWTON
Susceptibility of rats to experimental pyelonephritis following recovery from potassium depletion.
J. clin. Invest. 39, 28 (1960)

Herr Professor Dr. A. BOHLE hat mir dieses Thema zur Bearbeitung überlassen und mich bei der Durchführung der Arbeit in sehr wesentlicher Weise beraten und unterstützt. Hierfür danke ich ihm herzlich.

Frau Professor Dr. M.-P. GEPPERT und Herrn Dr. R. RIETSCH (Institut für medizinische Biometrie der Universität Tübingen) danke ich für die Beratung bei der statistischen Bearbeitung der Versuchsergebnisse.

Herr Professor Dr. J. PEIFFER hat mir in dankenswerter Weise gestattet, Einrichtungen des Instituts für Hirnforschung der Universität Tübingen bei der Fertigstellung der Arbeit zu benützen.

Bei der Durchführung der statistischen Berechnungen mit dem Olivetti-Tischcomputer wurde ich von Herrn Priv.-Doz. Dr. W. HEINZEL unterstützt, dem ich auch für seinen wertvollen Rat bei anderen methodischen Problemen danke.

Die histologischen und histochemischen Präparate wurden von Fräulein S. HELBER und Fräulein R. ANSORGE hergestellt. Meine Frau hat mich bei den Tierversuchen unterstützt. Auch ihnen gilt mein herzlicher Dank.

LEBENSLAUF

Am 1. Mai 1940 wurde ich, Michael Woernle, als Sohn von Dr.-Ing. Rudolf Woernle und seiner Frau Hildegard, geb. Müller, in Stuttgart geboren. Ich besuchte die Grundschule in Stuttgart-Vaihingen, die Dillmann-Oberschule in Stuttgart und von 1951 bis zur Reifeprüfung im März 1958 die Freie Waldorfschule in Stuttgart.

Im Sommersemester 1958 nahm ich das Studium der Medizin an der Universität Tübingen auf. Hier legte ich 1959 die naturwissenschaftliche und 1960 die ärztliche Vorprüfung ab. Nach zwei klinischen Semestern an der Universität München und einem Semester an der Universität Kiel setzte ich das Studium bis zum Staatsexamen im Frühjahr 1964 wiederum in Tübingen fort.

Als Medizinalassistent arbeitete ich an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen, der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Ehingen, der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen und am Pathologischen Institut der Universität Tübingen, wo ich meine Ausbildung nach der Approbation im Dezember 1966 bis Ende 1967 fortsetzte. Seit Januar 1968 bin ich am Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen tätig.